

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. E. W o l l h e i m

UNTERSUCHUNG ÜBER DIE WIRKUNG VON EUPHYLLIN, CORDALIN UND DHT
AUF DIE AKTIVE BLUTMENGE, DEN VENENDRUCK, DIE KREISLAUFZEIT,
DEN BLUTDRUCK UND DIE PULSFREQUENZ

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät
der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Karl Heinz Müller
aus Essen

Würzburg 1957

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. E. W o l l h e i m

UNTERSUCHUNG ÜBER DIE WIRKUNG VON EUPHYLLIN, CORDALIN UND DHT
AUF DIE AKTIVE BLUTMENGE, DEN VENENDRUCK, DIE KREISLAUFZEIT,
DEN BLUTDRUCK UND DIE PULSFREQUENZ

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät
der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Karl Heinz Müller
aus Essen

Würzburg 1957

Referent: Privatdozent Dr. med. Klaus Werner Schneider

Korreferent: Professor Dr. med. Ernst Wollheim

Tag der mündl. Prüfung:

31. Juli 1957.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

**Dem Andenken
meiner Mutter**

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Methodik	4
Ergebnisse bei Plusdekompensierten	5
a) Euphyllin	5
b) Cordalin	7
c) DHT	8
Besprechung der Ergebnisse	9
Tabelle I	13
Ergebnisse bei Herzinfarkt	17
a) Euphyllin	17
b) Cordalin	19
c) DHT	20
Besprechung der Ergebnisse	21
Tabelle II	25
Ergebnisse bei Patienten mit Angina pectoris	27
a) Euphyllin	27
b) Cordalin	28
c) DHT	29
Besprechung der Ergebnisse	30
Tabelle III	33
Ergebnisse bei Patienten mit Asthma Bronchiale vor und nach Intravenöser Injektion von Euphyllin, Cordalin und DHT	36
a) Euphyllin	36
b) Cordalin	38
c) DHT	38
Besprechung der Ergebnisse	39
Tabelle IV	43
Ergebnisse bei Kreislaufgesunden	46
a) Euphyllin	47
b) Cordalin	48
c) DHT	49
Besprechung der Ergebnisse	49
Tabelle V	52
Zusammenfassung	56
Literaturverzeichnis	I

EINLEITUNG

Bei vorwiegend hydropischen Herzerkrankungen wurden schon im vorigen Jahrhundert neben Digitalis Purinderivate zur Beschleunigung der Ausschwemmung verabreicht. Man kombinierte sie mit Digitalis oder verordnete sie allein bei Digitalisunverträglichkeit.

Aufgrund klinischer Beobachtungen wurde kurz vor der Jahrhundertwende eine Beeinflussung der Kontraktilität, der Schlagfolge und Sauerstoffutilisation des Herzmuskels durch Theobromin (3,7-Dimethyl-Xanthin) vermutet (HOFMANN⁽⁸¹⁾, PAWINSKI⁽¹²⁴⁾). ASKANAZY⁽⁴⁾ fiel bei der Behandlung der Wassersucht mit Theobromin erstmals auf, daß es in der Lage ist, Angina pectoris zum Verschwinden zu bringen. Dies wurde später von BREUER⁽¹⁶⁾ bestätigt.

Bereits 1888 (KOSSEL) wurde das Theophyllin, ein anderes Methyl-Xanthin (1,3-Dimethyl-Xanthin), aus Teeblättern rein dargestellt. Anfang dieses Jahrhunderts tauchten die ersten klinischen Berichte über die Verwendung des Theophyllins zur Ausschwemmung cardialer Ödeme auf (MINKOWSKI 1902⁽¹¹¹⁾, KRAMER 1903⁽⁹⁵⁾, SIGEL 1904⁽¹⁵⁶⁾, SCHMIEDEBERG 1905⁽¹⁴⁵⁾). Besonders KRAMER⁽⁹⁵⁾ betonte die Überlegenheit des Theophyllins gegenüber dem Theobromin.

Die schlechte Wasserlöslichkeit des Theophyllins (1:200) und unangenehme Nebenerscheinungen (Durchfälle, Nausea, Übelkeit, Erbrechen) bei therapeutisch wirksamen Dosen stellten sich jedoch einer uneingeschränkten klinischen Erprobung und Anwendung in den Weg (GRÜTER⁽⁵⁵⁾, SCHMIEDEBERG⁽¹⁴⁵⁾). Bei einigen Todesfällen vermutete man einen Zusammenhang mit der vorausgegangenen Theophyllin-Medikation (ALLARD⁽²⁰²⁾).

Die besser löslichen Doppelsalze des Theophyllins (Theophyllin-Na-Na-aceticum, Theophyllin-Na-Na-salicylicum u.a.)

wurden parenteral erprobt (MINKOWSKI⁽¹¹¹⁾). Die stark basische Reaktion dieser Verbindungen verursachte jedoch bei intramuskulärer oder subcutaner Applikation Nekrosen, intravenös verabfolgt Phlebitiden und Gefäßobliteration (MINKOWSKI⁽¹¹¹⁾, DES-SAUER⁽²⁵⁾).

Auf der Suche nach gut löslichen Theophyllinverbindungen entdeckte GRÜTER⁽⁵⁵⁾ 1908 die Kombination von Theophyllin mit primären und sekundären aliphatischen Aminen als Lösungsvermittler. Das aus dieser Versuchsreihe stammende Theophyllin-Aethylen-diamin - heute als Euphyllin bekannt - bewährte sich sowohl bei der Behandlung hydropischer Herzkrankheiten als auch bei Angina pectoris. Der PH-Wert lag günstiger. Die Verträglichkeit war parenteral wie enteral gleich gut. Bei rascher intravenöser Injektion beobachtete man gelegentlich Nausea, Kopfdruck, Hitzegefühl oder Herzdruck, was man zum großen Teil auf den Lösungsvermittler zurückführte (GUGGENHEIMER⁽⁵⁷⁾). Aus diesem Grunde wurden Präparate mit anderen Lösungsvermittlern aus der Amin-Gruppe in die Therapie eingeführt. Von diesen haben sich bis heute Theophyllin-Diaethanolamin (Deriphyllin) und Theophyllin-Monoaethanolamin (Unophyllin) vornehmlich durchgesetzt.

In jüngerer Zeit gelang es, durch Veränderungen am Theophyllin-Molekül selbst wasserlösliche Theophyllinderivate ohne Lösungsvermittlersubstanz herzustellen, die in therapeutisch ausreichender Konzentration gegeben werden konnten. Das erste Präparat aus dieser Versuchsreihe war das in 7-Stellung substituierte Oxyaethyl-Theophyllin (Cordalin) (LÜRMANN und BÖRES 1952⁽¹⁰²⁾).

Mit einem Löslichkeitsverbessernden Substituenten in 7-Stellung sind ebenfalls Dihydroxypropyltheophyllin (DHT) und Dioxypopyl-Theophyllin (Theal) ausgestattet. Die lösungsvermittlerfreien Theophylline sind gut verträglich und haben neutralen PH-Wert.

Die angeführten Theophyllin-Präparate finden zur Ausschwemmung cardialer Ödeme verbreitete Anwendung. Nach Ansicht von SOBIERANSKI⁽¹⁶¹⁾, SCHROEDER⁽¹⁵⁰⁾, RICHARDS u.Mitarb.⁽¹³⁰⁾, VERNEY u.Mitarb.⁽¹⁶⁹⁾ kommt die Theophyllindiurese primär renal zustande. Clearance-Untersuchungen ergaben Vermehrung des

Glomerulus-Filtrats bei verminderter Rückresorption nach Euphyllin (CHACHUTOW u. SCHWAB⁽¹⁵²⁾). Andere Untersucher fanden lediglich verminderte Rückresorption (CHASIS u. Mitarb.⁽¹⁹⁾, MOELLER⁽¹¹²⁾). Vermehrung des Glomerulus-Filtrats und verminderte Rückresorption wurden von HENSEL⁽⁷¹⁾ und MOELLER⁽¹¹²⁾ nach Cordalin beobachtet.

In der Therapie der Angina pectoris spielen auch heute noch Theophyllin-Derivate eine bedeutende Rolle. Die ursprünglich rein empirisch festgestellte günstige Wirkung der Purinderivate Theobromin und Theophyllin bei Angina pectoris haben zur Untersuchung der Wirkung dieser Medikamente auf die Coronardurchblutung angeregt (HEDBOM⁽⁶⁹⁾, LOEB⁽⁹⁹⁾, GUGGENHEIMER und SASSA⁽⁵⁹⁾, SMITH und MILLER⁽¹⁵⁹⁾, FISCHER, GUGGENHEIMER und MÜLLER⁽³⁴⁾, WINDER und KAISER⁽¹⁷⁶⁾, FLAUM und RÖSSLER⁽³⁶⁾, IWAI und SASSA⁽⁸⁶⁾, SMITH, MILLER und GRABER⁽¹⁵⁸⁾). Auch nach Euphyllin (OSTERWALD und MEURER⁽¹²²⁾, IWAI und SASSA⁽⁸⁶⁾, SMITH u. Mitarb.⁽¹⁵⁸⁾, FISCHER⁽³⁴⁾) konnte tierexperimentell eine Zunahme der Coronardurchblutung ebenso wie nach Cordalin (JACOBI u. Mitarb.⁽⁸⁷⁾) gefunden werden.

Im Gegensatz zu den Nitro-Präparaten scheint sich die Wirkung der Theophyllinkörper auch auf die Symptomatologie der Angina pectoris mit Herzinfarkt auszudehnen. Auch in dieser Frage versuchte man auf tierexperimentellem Weg eine Klärung des Wirkungsmechanismus zu erreichen. Man glaubte bei künstlichem Coronarverschluß nach Theophyllin-Applikation eine Verkleinerung des anämischen Bezirkes beobachten zu können, was durch Lösung von Begleitspasmen und Anastomoseneröffnung erreicht werden sollte. (MOKOTOFF u. Mitarb.⁽¹¹³⁾, GOLD u. Mitarb.⁽⁴⁸⁾, FOWLER u. Mitarb.⁽³⁸⁾, HERRICK⁽⁷⁴⁾, HOCHREIN⁽¹²⁴⁾). Es darf allerdings nicht verschwiegen werden, daß diese Theophyllinwirkungen von WIGGERS u. Mitarb.⁽¹⁷⁵⁾ aufgrund eigener Untersuchungen⁽¹⁷⁵⁾ angezweifelt werden. Auch einige Kliniker sind in der Beurteilung des therapeutischen Wertes von Theophyllin für die Behandlung des Herzinfarktes zurückhaltend. HOCHREIN⁽⁷⁹⁾ und WRIGHT⁽²⁰²⁾ sahen keine eindeutige Veränderung der Mortalitätsstatistik.

Die günstige Wirkung des Euphyllins beim Asthma bronchiale wurde erstmalig 1936 beschrieben (EFRON⁽³⁰⁾) und von anderen

Untersuchern klinisch (HERMANN u. AYNESWORTH⁽⁷³⁾, BROWN⁽¹⁷⁾, HAJOS⁽⁶⁰⁾, HYMANN⁽⁸⁵⁾) und experimentell (YOUNG u. Mitarb.⁽²⁰³⁾, SOLLMANN u. Mitarb.⁽¹⁶³⁾, YOUNG u. Mitarb.⁽²⁰⁴⁾, GILBERT⁽⁴⁷⁾) bestätigt.

Um eine bessere Übersicht der Theophyllinpräparate und ihrer Wirkung bei Herzinsuffizienz, Angina pectoris mit und ohne Herzinfarkt und bei Asthma bronchiale zu haben, wurden einige der vornehmlich in der Praxis angewendeten Purinderivate einer näheren Kreislaufanalyse unterzogen.

METHODIK

Es wurden unter Grundumsatzbedingungen im Liegen die aktive Blutmenge (WOLLHEIM), die Kreislaufzeit, der Venendruck, der Blutdruck und die Pulsfrequenz vor und nach intravenösen Gaben von Euphyllin, Cordalin und DHT ermittelt.

Die aktive Blutmenge wurde nach der Methode DEGKWITZ, ZISSLER und ZISSLER⁽²⁴⁾ mit T 1824 (Evans blue) bestimmt. Der Hämatokrit wurde venös und kapillär, wie bei DEGKWITZ, ZISSLER und ZISSLER⁽²⁴⁾ angegeben, bestimmt. Die Zweitbestimmung mit erneuter Farbstoffinjektion nach Gabe des Medikaments wurde nicht vor 50 min. nach der Erstinjektion des Farbstoffes vorgenommen. Bei solchem Vorgehen stimmen Erst- und Zweitbestimmung in Leerversuchen gut überein (DEGKWITZ, ZISSLER und ZISSLER⁽²⁴⁾). Der Venendruck wurde blutig nach der Methode MORITZ/v. TABORA⁽¹¹⁴⁾ und die Kreislaufzeit mit Decholin bestimmt (5 ccm einer 20 %igen Lösung innert einer Sekunde in eine Armbeugenvene injiziert, WINTERNITZ, DEUTSCH und BRÜLL⁽¹⁷⁷⁾). Der Blutdruck wurde mit Druckmanschette und Quecksilbersäule auskultatorisch nach Riva-Rocci in Abständen von 3 bis 4 Minuten zusammen mit der Pulsfrequenz gemessen.

Es wurden folgende Präparate geprüft:

Theophyllin-Aethylendiamin (Euphyllin) 0,24, entsprechend einem Gehalt von 0,192 Theophyllin, aus der handelsübli-

chen 10 ccm-Ampulle. Langsame intravenöse Injektion in 1½ bis 2 Minuten. 0,48 Euphyllin wurden in 12 ccm Aqua destillata gelöst injiziert.

Oxyaethyl-Theophyllin (Cordalin) 0,22, entsprechend einem Gehalt von 0,2 Theophyllin aus der handelsüblichen 2 ccm-Ampulle. Gleiche Applikationsart.

Dihydroxypropyl-Theophyllin (DHT) 0,256, entsprechend einem Gehalt von 0,2 Theophyllin, aus handelsüblicher 2 ccm-Ampulle. Gleiche Applikationsart.

ERGEBNISSE BEI PLUSDEKOMPENSIERTEN

a) Euphyllin

Bei 15 Patienten, die klinisch das Bild der Plusdekompensation (WOLLHEIM) boten, wurde das Verhalten der Kreislaufgrößen nach intravenöser Injektion von 0,24 Euphyllin untersucht. Die Patienten litten unter Ruhedyspnoe, waren cyanotisch und zeigten Halsvenenstauung, Lebervergrößerung und periphere Ödeme. Sitzen mit herabhängenden Beinen erleichterte ihre Atemnot. Die Diagnose Plusdekompensation wurde bestätigt durch Vergrößerung der aktiven Blutmenge, Erhöhung des peripheren Venendrucks und Verlängerung der Kreislaufzeit. Die Größe der Blutmenge war sowohl in den absoluten als auch in den Werten pro kg/Körpergewicht erkennbar. Vor der Behandlung betrug die Blutmenge im Durchschnitt 5610 ml, 85,3 ml/kg, der Venendruck 156 mm/H₂O und die Kreislaufzeit 30,6". Folgende Krankheiten lagen der Plusdekompensation zugrunde:

- 7 Fälle mit essentieller Hypertonie (1, 2, 5, 10, 11, 13, 15)
- 3 Fälle mit kombiniertem Mitralvitium (3, 7, 12)
- 4 Fälle mit Cor pulmonale (4, 6, 8, 9)
- 1 Fall mit Cor kyphoscolioticum (14)

In Fall 13 (Hypertonie) lag eine erhebliche Adipositas und starke Ödembildung an den unteren Extremitäten vor, sodaß trotz

des geringen Wertes pro kg/Körpergewicht (60,4 ml) ein erhöhtes aktives Blutvolumen angenommen werden kann.

In Fall 4 bestand keine Verlängerung der Kreislaufzeit. Wahrscheinlich war der Patient auf dem Wege der Rekompensation.

Mindestens in den letzten 48 Stunden vor der Untersuchung waren keine Herzglykoside verabfolgt worden. Ein Patient (13) bekam am Abend vor der Untersuchung eine Ampulle Dilaudid i.m. verabreicht.

Die Zweituntersuchung fand in 5 Fällen (1 bis 5) 10 bis 12 Minuten nach Injektion von 0,24 Euphyllin i.v. statt. Bei den Fällen 1 bis 4 wurde eine Abnahme der Blutmenge (410, 430, 820, 514 ml) beobachtet; bei Fall 5 blieb die Blutmenge unverändert.

Bei zwei weiteren Fällen (6, 7), die etwas später (16 bzw. 22 min.) nach Injektion von Euphyllin untersucht wurden, fand sich ebenfalls eine über die Fehlergrenze hinausgehende Verringerung der aktiven Blutmenge. Auffällig war jedoch die Diskrepanz in der Größe der Blutmengenverminderung, die bei den beiden letzten Fällen festgestellt werden konnte (320 bzw. 1053 ml).

Im Mittel errechnete sich für den Zeitraum 10 bis 22 Minuten nach Injektion eine mittlere Blutmengenabnahme von 489 ml. Der Venendruck nahm bei diesen Beobachtungen um 36,4 mm/H₂O im Mittel ab und die Kreislaufzeit wurde durchschnittlich um 5 Sekunden kürzer. (Ausgenommen Fall 4)

8 Fälle (8 bis 15) wurden 32 bis 54 Minuten nach Injektion von 0,24 Euphyllin i.v. untersucht. Bei allen Fällen war eine Abnahme der Blutmenge zu verzeichnen, die im Durchschnitt 551 ml betrug, also größenordnungsmäßig etwa dem Wert entsprach, der bei der Zweituntersuchung 10 bis 22 Minuten nach Injektion von Euphyllin gefunden wurde. Die größten Abnahmen betrugen etwa einen Liter; sie wurden zweimal beobachtet. Bei 2 Fällen (10 und 13) lag die Abnahme innerhalb der Fehlergrenze (245, 276 ml).

Der Venendruck nahm im Durchschnitt um 30,6 mm/H₂O ab, die Kreislaufzeit wurde im Mittel um 7 Sekunden kürzer. Bei einem Fall blieb die Kreislaufzeit gleich (14).

Der Blutdruck fiel bei einer Patientin (2) nach der Injek-

tion von 215/135 mm/Hg auf 190/125 und blieb 8 Minuten auf dieser Höhe. Bei den übrigen Fällen fand sich keine Änderung des Blutdrucks.

Die Pulsfrequenz nahm bei den meisten Fällen um 8 bis 12 Schläge/min. für die Dauer von 10 bis 20 Minuten nach der Injektion zu. In einem Fall (14) ging die Pulsfrequenz nach der Injektion während einer Zeitspanne von 26 Minuten auf 92 Schläge/min. zurück und erreichte langsam zunehmend nach 38 Minuten wieder den Ausgangswert von 104 Schlägen/min.

Der venöse Hämatokrit erfuhr bei keinem der Fälle eine über die Fehlergrenze hinausgehende Änderung.

b) Cordalin

Die Wirkung von Cordalin 0,22 i.v. wurde bei 14 Patienten mit Plusdekompensation überprüft. Die Blutmenge betrug vor der Injektion im Mittel 5403 ml/85,9 ml/kg, der Venendruck 134 mm/H₂O, die Kreislaufzeit 21,7 Sekunden; bei diesen Werten zeigten sich somit ähnliche Verhältnisse wie bei der Gruppe, die Euphyllin erhielt.

Als Ursache der kardialen Dekompensation müssen folgende Grundkrankheiten angesehen werden:

Essentielle Hypertonie in 3 Fällen (16, 18, 22)

Cor pulmonale in 6 Fällen (17, 20, 21, 23, 24, 27)

Kombiniertes Mitralvitium in 4 Fällen (25, 26, 28, 29)

Bei 2 Fällen bestand gleichzeitig eine Trisuspidalinsuffizienz (28, 29)

Auch bei dieser Gruppe wurde mindestens 48 Stunden vor der Untersuchung kein Herzglycosid verabreicht. Nur ein Patient (17) bekam seit 2 Tagen täglich 0,1 Digipurat i.v.; einer Patientin (29) wurde seit 4 Wochen täglich 2/10 mg Digimerck verabfolgt. Fall 19 erhielt seit 4 Wochen täglich eine Ampulle DHT i.v.

7 Fälle (16 bis 22) wurden 8 bis 22 Minuten nach Injektion von Cordalin 0,22 i.v. überprüft. Nur in 2 Fällen (18, 19), die 10 bzw. 12 Minuten nach Injektion untersucht wurden, zeigte sich die aktive Blutmenge unverändert. Die mittlere Blutmengen-

abnahme, die sich für diese Fälle und diese Zeitspanne errechnete, betrug 834 ml.

Der Venendruck wurde durchschnittlich um 13,6 mm/H₂O niedriger, die Kreislaufzeit um 2 Sekunden kürzer.

Bei weiteren 7 Fällen (23 bis 29) erfolgte die Zweituntersuchung zwischen 31 und 54 Minuten nach Injektion von Cordalin 0,22 i.v.

Hierbei konnte eine mittlere Abnahme der Blutmenge um 643 ml, des Venendrucks um 32,9 mm/H₂O und eine Verkürzung der Kreislaufzeit um 3,9 Sekunden festgestellt werden.

Zu erwähnen sind 2 Fälle (24, 29), letzterer 4 Wochen mit Digimerck vorbehandelt, bei denen sich die Blutmenge nicht signifikant verringerte. Vor der Digitalisierung nahm die Blutmenge bei derselben Patientin um fast einen Liter ab (Fall 28).

Der Blutdruck blieb bei allen Fällen unverändert.

Die Pulsfrequenz nahm in einem Fall (24) während 30 Minuten nach Injektion von 120 auf 100 Schläge/min. ab; ein anderer Fall (27) zeigte nach der Injektion eine Zunahme von 88 Schlägen/min. auf 108, hielt sich 15 Minuten auf dieser Höhe, um in weiteren 15 Minuten langsam fallend seinen Ausgangswert wieder zu erreichen. Bei den restlichen Fällen dieser nach Cordalin untersuchten Gruppe verhielt sich die Pulsfrequenz gleichbleibend.

Der Hämatokrit variierte nicht.

c) DHT

5 Patienten (30 bis 34) erhielten 0,256 DHT i.v. Bei ihnen lag das gleiche klinische Bild vor wie in den zwei vorausgegangenen Gruppen. Der Mittelwert der aktiven Blutmenge betrug vor Injektion 5345 ml (80,2 ml/kg), des Venendrucks 116 mm/H₂O, der Kreislaufzeit 22,5 Sekunden.

In 4 Fällen (30, 31, 32, 34) war die Dekompensation durch Hypertonie bedingt; in einem Fall (33) fand sich eine Spätdekompensation nach Vorderwandinfarkt. Die Zweituntersuchung

wurde 15 bis 21 Minuten nach Injektion durchgeführt.

Bei dieser Gruppe traten keine Veränderungen im Verhalten der Kreislaufgrößen in Erscheinung. Besonders hervorzuheben ist die unveränderte Blutmenge. Allein bei Fall 33 nahm der Venendruck um 25 mm/H₂O ab.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE NACH EUPHYLLIN-, CORDALIN- UND DHT-INJEKTIONEN BEI PLUSDEKOMPENSIERTEN PATIENTEN

Die mittlere Abnahme der aktiven Blutmenge betrug nach Injektion von Euphyllin 527 ml, nach Injektion von Cordalin 736 ml; das sind 9,4 % bzw. 13,6 % der Ausgangsblutmenge. Nach Injektion von DHT ließ sich keine Veränderung nachweisen. Die Blutmengenabnahmen waren zum Teil 10 Minuten nach Injektion noch nicht ausgeprägt. Am deutlichsten traten sie nach 15 bis 20 Minuten in Erscheinung und ließen sich eine halbe bis dreiviertel Stunde nach Verabreichung noch nachweisen.

Die von DECHERD, CALVIN und HERRMANN⁽²²⁾ bei Herzinsuffizienten nach Euphyllin gefundenen Zunahmen der Blutmenge um 400 bis 1200 ml konnten nicht beobachtet werden. Nach ihren Untersuchungen begannen die Zunahmen bereits 3 Minuten nach Injektion, erreichten ihr Maximum nach 30 Minuten und gingen dann in erhebliche Abnahmen unter die Ausgangswerte über. Applikationsart und Höhe der Dosis wurden nicht angegeben. Ihre Bestimmungsmethode wich von der hier verwandten insofern ab, als sie nur einmal T 1824 injizierten und dann in regelmäßigen Zeitabständen Blutproben entnahmen. Aus Abweichungen der mit den erhaltenen Meßwerten aufgestellten Plasma-Farbkonzentrations/Zeit-Kurven von den normalen Ausscheidungskurven glaubten sie, auf Veränderungen der aktiven Plasmamenge schließen zu können. Daß dies nicht angängig ist, wurde von WOLLHEIM und Mitarbeitern wiederholt betont. Ob außerdem Theophyllin den Übertritt von Evans blue aus dem Gefäß ins angrenzende Gewebe beschleunigt, was zu einer Verfälschung von Konzentrations-

Zeit-Kurven führen würde, ist bisher nicht untersucht worden. Ein solcher Effekt wurde für andere schwer diffusible Substanzen beobachtet. (Tierversuche mit Ferrocyanatrium, säuresulfonierte Farbstoffe, Säurefuchsin, Ferrocyanalkali, PicROTOXIN, Antitoxine, FRÖHLICH⁽⁴¹⁾, FRÖHLICH und ZAK⁽⁴²⁾, ⁽⁴³⁾, ⁽⁴⁴⁾, ⁽⁴⁵⁾).

CHACHUTOW und SCHWAB⁽¹⁵²⁾ sahen mit einer der von DECHERD u.Mitarb.⁽²²⁾ angewandten ähnlichen Methode Abnahmen der Plasmamenge um 95 bis 540 ml, 15 Minuten nach i.v. Injektion von 0,48 Euphyllin (Mittel 223 ml), die noch nach einer Stunde anhielten. Dabei handelte es sich ebenfalls um Herzinsuffiziente. Der Einfluß von Cordalin und DHT auf die aktive Blutmenge wurde weder beim Gesunden noch beim Kranken untersucht.

Die Diskrepanz der Ergebnisse von DECHERD u.Mitarb.⁽²²⁾ und CHACHUTOW und SCHWAB⁽¹⁵²⁾ können bei Gleichheit der Methode wohl nur durch andere Applikationsart und Dosisgröße erklärt werden. Ein Vergleich der hier mitgeteilten Ergebnisse mit denen von CHACHUTOW u.Mitarb.⁽¹⁵²⁾ ist nur bedingt zulässig, da Methodik und Höhe der Dosis differieren. Ein Nachteil der oben erwähnten Methode ist, daß mit ihr zwar Flüssigkeitsbewegungen zwischen Gewebe und Blutbahn, Flüssigkeitsverlust durch Nierentätigkeit und Vermehrung der aktiven Blutmenge durch Depotentleerung erfaßt werden können, aber eine Verminderung der aktiven Blutmenge durch Eröffnung von Depots nicht festzustellen ist. Eine Speicherleistung der subpapillären Plexus (WOLLHEIM^(179,188) der Milz (BARCROFT⁽⁷⁾), der Leber und Lunge (WOLLHEIM⁽¹⁹⁵⁾, ZISSLER und ZISSLER^(207, 206)) entgehen dem Untersucher. Die gemessenen Flüssigkeitsbewegungen entsprechen nur dann den tatsächlichen, wenn gleichzeitig keine Depoteröffnung oder -ausschüttung stattfindet.

CHACHUTOW und SCHWAB⁽¹⁵²⁾ vermuten, daß die beobachtete Plasmavolumen-Verminderung durch die Diurese, allenfalls durch Abwanderung von Blutflüssigkeit ins Gewebe zustande kommt. Hierbei müßte sich der Hämatokrit im Sinne einer Hämokonzentration ändern. Eine solche wurde in den hier aufgeführten Beobachtungen nicht gefunden. Da nicht nur die Plasma-, sondern auch die Erythrocytenmenge abnimmt, ist neben einem Wasserverlust durch Diurese auch eine Blutdeponierung anzunehmen.

Euphyllin und Cordalin zeigten bei den mitgeteilten Beobachtungen keine grundsätzlichen Unterschiede der Ergebnisse. Es fällt jedoch auf, daß kurze Zeit nach Euphyllin der Venendruck erheblich abnahm als zu ähnlichen Zeitpunkten nach Cordalin. Bei späteren Beobachtungszeiten ist ein solcher Unterschied nicht mehr deutlich. Außerdem soll noch die Aufmerksamkeit auf die Tatsache gelenkt werden, daß nach Cordalin, unabhängig von der Beobachtungszeit, die meisten Blutmengenabnahmen größer sind als nach Euphyllin.

Seit langem ist bekannt, daß der günstige therapeutische Effekt der Digitalis beim Plusdekompensierten neben der cardialen auch auf ihrer blutmengenvermindernden Wirkung beruht (WOLLHEIM⁽¹⁷⁹⁾, ROMBERG⁽¹³⁴⁾, ZISSLER⁽²⁰⁵⁾). Für Euphyllin sind durch ihren Einfluß auf die aktive Blutmenge ähnliche Voraussetzungen gegeben, worauf WOLLHEIM bereits früher hinwies (WOLLHEIM⁽¹⁹⁰⁾). Das gleiche gilt ebenso für Cordalin.

Die von WOLLHEIM und LANGE⁽¹⁹⁹⁾ und WOLLHEIM⁽¹⁹⁰⁾ beim Gesunden nach Euphyllin beobachtete Verkürzung der Kreislaufzeit fand sich auch beim Plusdekompensierten nach Euphyllin und Cordalin.

Setzt man die aktive Blutmenge und die Kreislaufzeit zueinander in Beziehung (WOLLHEIM und LANGE⁽¹⁹⁸⁾), so zeigt sich beim Dekompensierten nach Euphyllin und Cordalin ein ähnliches Verhalten wie nach Digitalis. Das Ansteigen des Kreislaufquotienten läßt eine Zunahme des Minutenvolumens erkennen, was Herzminutenvolumenbestimmungen bei Dekompensierten nach Euphyllin, Deriphyllin und Theophyllin-Isopropanolamin mittels Herzkatheter entspricht (JAMES, TURNER, MERILL⁽⁸⁸⁾, WERKÖ und LAGERLÖF⁽¹⁷²⁾, FOWELL und WINSLOW⁽³⁷⁾). Die bereits mehrfach beobachtete Venendruckabnahme bei Dekompensierten nach Euphyllin (HEINRICH und WEISBECKER⁽⁷⁰⁾, GREENE, PAUL und FELLER⁽⁵²⁾, HOWARTH, MC MICHAEL und SHARPEY-SCHAFER⁽⁸³⁾) und Cordalin (DÖLLE⁽²⁷⁾) wurde auch bei den hier aufgeführten Untersuchungen gefunden.

Für die Senkung des vorher erhöhten Venendruckes dürfte in erster Linie die Verkleinerung der aktiven Blutmenge maßgeblich sein. Die Beziehung zwischen Blutmenge und Venendruck wurde

ausführlich von WOLLHEIM und LANGE⁽¹⁹⁸⁾, BRANDT⁽¹⁵⁾, diskutiert. HARDMANN⁽⁶³⁾ hingegen bringt die Venendrucksenkung in Zusammenhang mit der nach Euphyllin beobachteten Minuten-Volumen-Vermehrung, während HOWARTH u. Mitarb.⁽⁸³⁾ die Venendrucksenkung als initiale Wirkung des Euphyllins betrachten, durch die eine Schlag- und Minuten-Volumenvergrößerung erst ermöglicht wird.

Bei allen Veränderungen des Venendrucks muß man auch mit der Möglichkeit einer pharmakologisch gesteuerten Beeinflussung der Venomotoren rechnen. Für die entscheidende Frage, ob die Venendrucksenkung ausschließlich eine Folge der reduzierten aktiven Blutmenge ist, sind 6 Beobachtungen (2, 5, 18, 19, 24, 31) von großer Bedeutung, bei denen Venendruck-Senkungen festgestellt werden konnten, ohne daß sich Blutmengenveränderungen nachweisen ließen. Eine Abhängigkeit zwischen Ausgangshöhe des Venendrucks und Umfang der Venendrucksenkung ist anhand der mitgeteilten Ergebnisse im Gegensatz zu DÖLLE (nach Cordalin beobachtet⁽²⁷⁾) nicht festzustellen.

Eine eindeutige Korrelation zwischen Blutmenge, Venendruck, Kreislaufzeit und Pulsfrequenz ist aufgrund der vorliegenden Beobachtungen nicht erkennbar. Die Kreislaufzeit verkürzte sich auch in den Fällen ohne Blutmengenabnahme (5, 9, 13, 21).

Die Pulsfrequenz zeigte nach Euphyllin eher eine Tendenz zur kurzfristigen Zunahme als nach Cordalin. Die Zunahmen sind jedoch zu gering, um sie als eindeutigen pharmakologischen Effekt bezeichnen zu können. Bei psychisch labilen Patienten kann eine solche Zunahme auch durch das Punktionsereignis ausgelöst werden.

Auf die wenigen Ausnahmen im Verhalten der Pulsfrequenz wurde bereits aufmerksam gemacht. (Abnahme der Pulsfrequenz nach Euphyllin (Fall 14) und nach Cordalin (Fall 24). Erhebliche Zunahme der Pulsfrequenz (Fall 27) nach Cordalin.)

T a b e l l e 1

Ergebnisse nach Euphyllin, Cordalin u. DHT
bei Dekompensierten

	Zahl der Fälle	Zeit- diff. zw. Inj. und B+M in min.	Hkt	aktive Plasma-, Blut-, Erymenge/ml/kg	aktive Plasma-, Blut-, Erymenge/ml	Venen- druck/ mm/H ₂ O	Kreis- lauf- zeit/ sec.
1	7	10-22	48,7	2829 5582 2753	42,6 83,6 41,0	181	29
			48,4	2592 5093 2501	38,8 75,9 37,1	144,6	23,3
2	8	31-54	52,9	2663 5636 2973	40,0 86,8 46,8	134,4	31
			53,1	2409 5075 2666	35,7 76,8 41,1	103,8	23,9
3	15	10-54	50,9	2740 5610 2870	41,2 85,3 44,1	156	30,6
			50,9	2495 5083 2588	37,2 76,3 38,1	122,7	23,6
4	7	8-21	50,2	2934 5892 2958	42,8 86,7 43,9	139,3	19,7
			50,2	2524 5068 2544	36,4 73,5 37,1	125,7	17,7
5	7	31-54	42,2	2852 4909 2057	49,7 85,0 35,3	129,3	23,3
			42,2	2471 4266 1795	42,9 73,7 30,8	96,4	19,4
6	14	8-51	46,2	2893 5403 2510	46,2 85,9 39,7	134	21,7
			46,2	2512 4667 2155	39,6 73,5 33,9	111	18,6
7	5	15-21	44,0	2957 5345 2388	44,7 80,2 35,5	116	22,5
			44,0	2918 5273 2355	44,2 79,3 35,1	108	22,5

- Zu 1:
Fall 1-7
Dekompensierte vor und nach Euphyllin 0,24 i.v.
- Zu 2:
Fall 8-15
Dekompensierte vor und nach Euphyllin 0,24 i.v.
- Zu 3:
Fall 1-15
Dekompensierte vor und nach Euphyllin 0,24 i.v.
- Zu 4:
Fall 16-22
Dekompensierte vor und nach Cordalin 0,22 i.v.
- Zu 5:
Fall 23-29
Dekompensierte vor und nach Cordalin 0,22 i.v.
- Zu 6:
Fall 16-29
Dekompensierte vor und nach Cordalin 0,22 i.v.
- Zu 7:
Fall 30-34
Dekompensierte vor und nach DHT 0,256 i.v.

Zu Tabelle I

No.	Name des Patienten	Alter	Diagnose	Tag der Unter- suchung	Uhr- zeit	Medikament Dosis	aktive Plasma-, Blut-, Ery- menge/ml	Hämatokrit venöses Kapill mm/H ₂ O	Kred- zeit sec	Zeiteiff. zeichen Inj. u. B.M. in Min.	BR/mm/Hg vor, nach Inj.	Puls vor, nach Inj.
1	PS w	45,5	Dekompensierte Hypertonie	23.11. 55	12.47 12.57	Euphyllin 0,24 i.v.	46,2 81,3 35,1 40,6 71,6 31,0	43,3 43,3	22 16	10	140/100 140/110 145/110 145/100	104 120 116 116
2	SM w	74	Dekompensierte Hypertonie	24.9. 55	9.04 10.00 10.10	Euphyllin 0,24 i.v.	47,1 84,6 37,5 43,1 77,5 34,4	44,4 44,4 44,4	24 19	10	215/135 190/120 190/125 210/140	84 89 92 84
3	PD m	64,4	Dekompensiertes Mitralvitium	21.10. 55	9.40 10.25 10.25	Euphyllin 0,24 i.v.	39,3 88,4 49,1 36,5 82,1 45,6	55,6 55,6	38 36	12	165/105 165/95 170/105 170/115	72 76 76 72
4	AJ m	72	Dekompensiertes Cor pulmonale	24.11. 55	1.13 1.13 1.25	Euphyllin 0,24 i.v.	44,2 76,4 32,2 37,5 64,9 27,4	42,2 42,2	14 15	12	150/80 145/70 150/80 150/80	92 100 100 96
5	RM w	75,4	Dekompensierte Hypertonie	22.11. 55	10.55 11.17 11.47	Euphyllin 0,24 i.v.	39,7 71,4 31,7 40,6 73,1 32,5	44,4 44,4	30 28	12	160/140 135/140 135/140 175/140	88 92 92 86
6	SR m	75	Dekompensiertes Cor pulmonale	8.6. 56	1.54 1.54 1.57	Euphyllin 0,24 i.v.	36,4 91,0 54,6 34,7 86,7 52,0	60,0 60,0	40 23	16	175/110 180/110 175/115 170/105	80 88 88 80
7	WP m	62	Dekompensiertes koab. Mitral- vitium	4.5. 56	7.50 8.52 8.52	Euphyllin 0,24 i.v.	45,0 92,1 47,1 38,5 75,2 36,7	51,1 48,9	35 26	22	140/80 140/90 140/80 140/80	36 48 44 44
8	MGP m	53,2	Dekompensiertes Cor pulmonale	12.7. 56	7.19 7.47 8.18	Euphyllin 0,24 i.v.	44,0 107,3 63,3 35,7 87,0 51,3	58,9 58,9	18 13	31	155/120 145/115 150/150 155/120	80 88 80 80
9	PJ m	75	Dekompensiertes Cor pulmonale	24.3. 56	8.20 8.40 9.12	Euphyllin 0,24 i.v.	40,4 79,1 38,7 37,6 73,6 36,0	48,9 48,9	28 22	32	140/90 135/95 140/90 140/90	8. 84 80 80
10	HH m	120	Dekompensierte Hypertonie	13.6. 56	7.20 7.43 7.17	Euphyllin 0,24 i.v.	28,2 57,7 29,5 27,2 55,6 28,4	51,1 51,1	43 34	35	210/130 190/125 185/125 200/130	80 92 96 92
11	TJ m	65	Dekompensierte Hypertonie	23.6. 56	7.40 7.57 8.24	Euphyllin 0,24 i.v.	38,6 77,2 38,6 34,9 69,8 34,9	50,0 50,0	41 31	37	210/110 180/100 185/105 195/105	60 72 76 76

Zu Tabelle 1

12	DF m 49 J	68 173	Dekompensierte Korb-Mitral- vitium	17,5. 56	⁷⁰ 56 54 Euphyllin 0,24 i.v.	3756 7350 3594 3384 6768 3384	55,2 108,1 52,9 49,7 99,4 49,7	48,9 50,0	225 205	55 35	180/125 180/125 175/120 195/120	54 68 64 60
13	GG m 76 J	80 172	Dekompensierte Hypertonie	14,5. 56	²⁹ 150 830 Euphyllin 0,24 i.v.	2202 4829 2627 2076 4553 2477	27,5 60,4 32,9 26,0 57,0 31,0	54,4 54,4	130 70	27 21	175/90 150/90 165/90 170/90	104 108 104 104
14	EH m 57 J	39,5 158	Dekompensierte Cor Kyphoscolio- tium	24,5. 56	⁷⁰ 740 851 Euphyllin 0,24 i.v.	1588 4750 3... 1281 3727 2445	40,2 120,3 80,1 32,4 94,3 81,9	65,6 65,6	185 145	16 17	135/95 130/95 125/100 130/100	104 96 92 92
15	2A w 70 J	54 160	Dekompensierte Hypertonie	29,5. 56	³⁰ 1250 1344 Euphyllin 0,24 i.v.	2483 4564 2081 2275 4182 1907	46,0 84,6 38,6 42,1 77,4 35,3	45,6 45,6	120 95	20 18	165/125 140/120 140/120 155/120	112 116 104 104
16	EA w 64 J	55,2 160	Dekompensierte Hypertonie	20,12 55	¹¹⁴ 1201 1209 Gordalin 0,22 i.v.	2596 4669 2073 1859 3344 1485	47,0 84,5 37,5 33,6 60,5 26,9	44,4 43,3 44,4 44,4	155 145	24 22	175/100 155/90 152/90 170/90	80 80 84 80
17	WL m 56 J	95,9 167	Dekompensierte Cor pulmonale	13,1. 56	¹⁰¹ 1045 1095 Gordalin 0,22 i.v.	4681 3362 2681 2082 4164 2082	28,0 56,0 28,0 21,6 43,2 21,6	50,0 50,0	170 155	15 13	170/110 170/120 175/120 175/120	96 96 100 96
18	WW m 62 J	65 172	Dekompensierte Hypertonie	17,2. 56	⁸⁵ 840 857 Gordalin 0,22 i.v.	3088 5916 2828 3050 5843 2793	47,6 91,1 43,5 46,9 89,8 42,9	47,8 47,8	120 105	13 13	150/110 150/115 150/115 150/115	64 64 64 64
19	FO m 68 J	95,6 175	Dekompensierte Hypertonie alter v.a. Infarkt	23,8. 55	¹⁹ 1650 1762 Gordalin 0,22 i.v.	3958 7746 3788 4012 7851 3839	41,0 80,2 39,2 41,6 81,3 39,7	48,9 48,9	90 75	27 23	120/75 130/70 130/70 130/80	64 68 68 60
20	BR m 53 J	50 156	Dekompensierte Cor pulmonale	19,1. 56	⁷⁰ 840 856 Gordalin 0,22 i.v.	1398 5444 3446 1612 4392 2780	40,0 109,0 69,0 32,2 87,8 55,6	63,3 63,3	160 85	17 15	140/100 140/100 140/100 140/100	100 96 96 96
21	EFJ m 76 J	50 150	Dekompensierte Cor pulmonale	1,3. 56	¹⁰² 1758 1758 Gordalin 0,22 i.v.	2296 4592 2296 1876 3752 1876	45,9 31,8 45,9 37,5 75,0 37,5	50,0 50,0	190 165	22 20	170/100 170/100 170/100 175/100	100 100 96 100
22	IG m 57 J	80 180	Dekompensierte Hypertonie	27,1. 56	³⁵ 1825 1846 Gordalin 0,22 i.v.	4006 7516 3510 3266 6128 2862	50,1 94,0 43,9 46,8 76,6 35,8	46,7 46,7	150 150	- -	130/140 130/130 130/130 130/130	130 130 134 134
23	HE m 66 J	72 169	Dekompensierte Cor pulmonale	18,4. 56	⁷⁴⁰ 805 856 Gordalin 0,22 i.v.	2418 4537 2119 2120 3977 1857	33,6 63,0 29,4 29,5 55,3 25,8	46,7 46,7	95 65	33 27	125/90 120/90 120/90 120/90	60 60 60 60

Zu Tabelle I

24	IL m 59 J	60	Dekompensiertes Cor pulmonale	15.6. 56	18.5. 18.5. 18.5.	2358 4614 2256	39,3 76,9 37,6	48,9	115	15	33	170/100	120
							39,4 77,1 37,7	48,9	60	16		165/100 160/100 170/100	121 122 112
25	MM w 64 J	62	Dekompensiertes korb. Mitral- vitium	15.6. 36	15.5. 35	2325 4362 2037	39,1 72,8 33,7	46,7	105	17	38	140/90	84
							31,8 59,6 27,8	46,7	65	14		135/85 135/95 140/90	84 80 80
26	ZE w 62 J	62	Dekompensiertes kongen. Vitium	15.6. 55	15.5. 55	3572 5643 2071	59,5 94,0 34,5	36,7	170	27	38	140/110	72
							52,2 82,5 30,3	36,7	150	25		140/100 140/100 140/100	72 76 76
27	ML m 60 J	60	Dekompensiertes Cor pulmonale	19.6. 56	18.5. 56	3136 4954 1818	62,4 100,3 37,9	37,8	110	14	41	125/75	88
							46,1 74,1 23,2	37,8	75	42		125/90 125/80 125/75	108 108 112
28	KB w 47 J	56	Dekompensiertes kongen. Vitium	19.6. 56	18.5. 56	3703 5313 2111	58,6 97,7 39,1	40,0	160	30	43	130/90	64
							47,5 75,2 31,2	40,0	125	24		130/95 130/95 130/90	72 60 64
29	KB w 47 J	56	Dekompensiertes kongen. Vitium	19.6. 56	18.5. 56	2980 4877 1997	55,3 90,5 35,2	30,9	150	27	54	110/60	80
							53,5 87,6 34,1	30,9	135	18		110/60 110/60 110/60	84 80 80
30	HL w 68 J	150	Dekompensiertes Hypertonie	19.6. 56	18.5. 56	3744 5603 2859	47,3 83,4 30,1	43,3	140	27	15	220/90	56
							47,2 83,2 36,0	13,3	140	27		215/90 220/90 220/90	56 56 56
31	OK m 66 J	109	Dekompensiertes Hypertonie	19.6. 56	18.5. 56	3626 5055 3028	49,7 89,4 49,7	50,0 49,9	10	15		145/105	64
							49,5 99,0 49,5	50,0 50,0	15			140/100 150/110 145/105	72 102 110
32	KM w 59 J	160	Dekompensiertes Hypertonie	19.6. 56	18.5. 56	2744 4840 2076	41,5 70,3 31,3	43,2	125	24	13	130/90	84
							39,7 70,1 30,3	43,3	120	20		130/90 130/85 130/85	80 84 84
33	PP m 77 J	155	Spätkompen- sation nach Myokard- infarkt	19.6. 56	18.5. 56	2234 3555 1255	43,5 89,3 28,8	36,7	130	13	18	140/80	80
							43,1 89,1 28,8	36,7	150	13		140/80 140/80 140/80	84 84 80
34	WA w 75 J	155	Dekompensiertes Hypertonie	19.6. 56	18.5. 56	3030 5396 2500	50,1 67,8 31,7	40,7	145	24	21	165/105	88
							51,1 55,9 30,6	45,7	140	24		165/100 160/100 160/100	88 88 92

ERGEBNISSE BEI HERZINFARKT

a) Euphyllin

Es wurden 10 Patienten mit Herzinfarkt vor und nach intravenöser Gabe von 0,24 Euphyllin untersucht. Das Infarktereignis lag zum Zeitpunkt der Untersuchungen verschieden weit zurück. Aus diesem Grunde wurde bewußt darauf verzichtet, eine Mittelwertsberechnung an den Anfang der Tabelle zu stellen; denn es erscheint nicht erlaubt, die Blutmengenwerte von Infarktpatienten, bei denen der Coronarverschluß verschieden lang zurückliegt und dadurch auch ganz verschiedene Stadien der Heilphase zur Beobachtung kommen, miteinander zu vergleichen. Auf der Tabelle sind die Untersuchungen in der Reihenfolge eingetragen, daß die Fälle, die am spätesten nach Eintritt des Infarktes untersucht wurden, an letzter Stelle registriert sind.

Die Fälle 94 bis 99 kann man als frische Infarkte klassifizieren. Dagegen liegt der Eintritt des Infarktes bei den Fällen 100 bis 103 so lange zurück, um mit Sicherheit annehmen zu können, daß der infarzierte Bezirk in ein Narbenstadium übergetreten war und eine Kreislauftsituation vorgefunden wurde, wie sie nicht mehr für einen frischen Infarkt, sondern für kompensierte Herzkrankte charakteristisch ist. Im vorliegenden Untersuchungsmaterial überwiegen die Vorderwandinfarkte, was aber rein zufällig sein dürfte, da es sich um eine Untersuchungsreihe während eines begrenzten Zeitabschnittes handelt. Die einzelnen durch EKG festgestellten Infarktlokalisationen sind aus der Tabelle Nr. II zu entnehmen. Bei den 6 Fällen (94 bis 99), bei denen das Infarktereignis zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht länger als 20 Tage zurücklag, war die basale aktive Blutmenge eingeschränkt (4417 ml, 71,7 ml/kg). Ein Schocksyndrom war noch bei den Patienten 94, 95, 96 feststellbar. Bei diesen 6 Patienten fand die Zweituntersuchung in 5 Fällen 12-20 Minuten (94 bis 98) und in einem Fall 54 Minuten (99) nach Injektion von Euphyllin 0,24 i.v. statt. Bei 3 Fällen (94, 95, 98)

kam es zu einer Abnahme der Blutmenge und gleichzeitig zu einer Verkürzung der Kreislaufzeit. Die Abnahme der Blutmenge betrug in Fall 94 (452 ccm), in Fall 95 (420 ccm) und in Fall 98 (771 ccm). Aus der gleichzeitig mit der Abnahme der Blutmenge nachweisbaren Verkürzung der Kreislaufzeit ist der Schluß zu ziehen, daß es zumindest in den Fällen (94, 95) zu keiner Veränderung des Minutenvolumens im Sinne einer Abnahme gekommen ist; vielmehr die wesentliche Wirkung des Euphyllins in einer Beschleunigung der Umlaufzeit besteht. Bei unveränderter Blutmenge hätte die Beschleunigung der Umlaufzeit zu einer erheblichen Vergrößerung des Minutenvolumens führen müssen, was sicherlich beim frischen Herzinfarkt unerwünscht gewesen wäre.

Fall 98 fällt aus dem Rahmen dieser Überlegungen heraus, weil die hier gefundene Blutmengenabnahme so stark ist, daß auch die Verkürzung der Kreislaufzeit nicht ausreicht, um ein Absinken des Minutenvolumens auszugleichen. Gerade in dem Fall ist die Parallelität zwischen der Blutmengenabnahme und den Unverträglichkeitserscheinungen, die sich hier nach Euphyllin einstellten, im Gegensatz zu den Patienten hervorzuheben, die nach der Euphyllininjektion eine Besserung ihrer anginösen Empfindungen angaben, selbst wenn die Blutmengenbestimmung eine Abnahme der in aktiver Zirkulation befindlichen Blutmenge nachweisen konnte. In den Fällen 96, 97, 99 fehlte die Blutmengenabnahme.

Bei diesen 6 Fällen war eine Pulsfrequenzveränderung im Sinne einer leichten Zunahme nur bei 2 Fällen (95, 96) zu verzeichnen; in den restlichen war die Pulsfrequenz unverändert.

In vier (94, 95, 97, 98) von diesen sechs Fällen nahm der Venendruck zwischen 15 bis 20 mm/H₂O ab, in zwei Fällen blieb er gleich. Die Venendruckveränderungen sind in ihrer Wertigkeit schwer zu beurteilen, da es sich um Veränderungen handelt, die man im allgemeinen noch im Rahmen der Fehlerbreite sieht. Andererseits lagen die Ausgangswerte so niedrig, daß man stärkere Veränderungen kaum erwarten darf.

Bei den Patienten (100 mit 103), bei denen das Infarktereignis bis zu 5½ Wochen und Monate zurücklag, betrug die durchschnittliche Blutmenge vor Injektion 5728 ml, 76,3 ml/kg. Die

Zweituntersuchung dieser Fälle lag in einer Zeitspanne von 36 bis 54 Minuten nach Euphyllininjektion. Mit Ausnahme von Fall 100 (Abnahme 489 ml) ergab sich keine Veränderung der Blutmenge und außer in Fall 103 (Verkürzung von 5 Sekunden) keine Veränderung der Kreislaufzeit.

Der Blutdruck änderte sich bei keiner der Beobachtungen nach Euphyllin sowohl systolisch wie diastolisch um mehr als 10 mm/Hg.

b) Cordalin

Von 10 Patienten erhielten 9 (104 bis 110, 112, 113) Cordalin 0,22 i.v. und 1 Patient (111) die doppelte Dosis, um die Wirkung dieser Droge auf die Blutmenge zu beobachten.

Bei 3 Fällen (104, 105, 106) kann man noch damit rechnen, daß der Infarktbezirk im Herzmuskel zum Zeitpunkt unserer Untersuchung nicht völlig konsolidiert war. Das Infarktereignis lag hier etwa 3 Wochen zurück, bei 2 anderen Fällen (107, 108) 5 bis 6 Wochen, in den restlichen Fällen mehrere Monate.

Die Fälle 104, 105 mit kurzem Intervall nach Infarkteintritt zeigten sowohl nach 9 Minuten, also relativ früh, wie auch 19 Minuten nach Injektion von Cordalin keine Veränderung der Blutmenge; ebenso blieben Venendruck und Kreislaufzeit unverändert. Fall 106, der 48 Minuten nach Injektion zu einer zweiten Blutmengenuntersuchung kam, zeigte eine leichte Zunahme der Blutmenge und eine Verkürzung der Kreislaufzeit, was im Gegensatz zu den erst erwähnten Fällen (104, 105) mit unveränderter Blutmenge und Kreislaufzeit steht.

6 Patienten (107 bis 110, 112, 113) hatten bezüglich des Intervalls zwischen Untersuchung und Infarkteintritt eine längere Anamnese. Bei ihnen wurde die Blutmenge in einem Zeitraum von 12 bis 50 Minuten wiederholt, jeder Fall nach anderem Zeitabstand.

Die zweite Blutmengenuntersuchung ergab in 4 Fällen (109, 110, 112, 113) keine Änderung, in 2 Fällen (107, 108) eine Abnahme (324 bzw. 628 ml). Die beiden letzten Fälle wurden 36 bzw.

50 Minuten nach Injektion untersucht.

Hierbei muß berücksichtigt werden, daß die Ausgangsblutmenge der zwei letzten Fälle eingeschränkt war, und infolgedessen bei einer Beurteilung der hämodynamischen Verhältnisse im Hinblick auf die Blutmenge diese Fälle sich von denen mit kürzerem Intervall zwischen Infarkteintritt und Untersuchung nicht unterscheiden. Die Einschränkung betraf weniger den absoluten Wert (5200, 4957 ml) als den pro kg/Körpergewicht (64,7, 58,1 ml/kg).

Eine sichere Beziehung zwischen Pulsfrequenzzunahme und Verhalten der Blutmenge ist nicht festzustellen. In Fall 107 mit der geringeren Abnahme der Blutmenge (324 ml) stieg die Pulszahl an, in Fall 108 mit der stärkeren Blutmengeneinschränkung (628 ml) zeigte die Pulsfrequenz keine Änderung. In den 4 Fällen ohne Veränderung der Blutmenge blieb die Pulsfrequenz in 2 Fällen (109, 110) unverändert, in 2 Fällen (112, 113) nahm sie leicht zu.

In Fall 111 wurde die doppelte Dosis Cordalin gegeben. Das Infarktereignis lag mehrere Monate zurück. Täglich bestanden schwere Anfälle von Angina pectoris, sodaß man wohl in Zusammenhang mit dem klinischen Bild wiederholte Infarzierungen anzunehmen berechtigt ist. Bei dem Patienten nahm die Blutmenge erheblich ab (um 945 ml); gleichzeitig war eine mäßige Verkürzung der Kreislaufzeit zu beobachten.

Der Blutdruck blieb bei den Untersuchungen an Infarktpatienten nach Cordalin unverändert.

c) DHT

5 Patienten mit Herzinfarkt wurden zwischen 10 und 17 Minuten nach 0,256 DHT i.v. untersucht.

Der Anfall war bei Fall 114 3 Tage, bei Fall 115 5 Tage und bei Beob. 116 und 117 3 Wochen vor der Untersuchung. Bei einer Untersuchung vergingen zwischen Infarkteintritt und Untersuchung mehrere Monate (118).

Nach dem EKG lag in 4 Fällen ein Vorderwandinfarkt (114,

115, 116, 117) und in einem Fall ein Hinterwandinfarkt (118) vor.

Blutmenge, Venendruck und Kreislaufzeit, sowie Blutdruck und Pulsfrequenz änderten sich nach DHT bei keinem der Untersuchten.

Auch bei Herzinfarkten konnte weder nach Euphyllin, noch nach Cordalin und DHT eine über die Fehlerbreite der Methode hinausgehende Änderung des Hämatokrits festgestellt werden.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE BEI HERZINFARKTEN

Wie WOLLHEIM schon 1929 zeigen konnte, liegt beim frischen Myocardinfarkt meist das Bild einer schweren Gefäßinsuffizienz mit Verkleinerung der aktiven Blutmenge vor. Diese Verkleinerung der aktiven Blutmenge kann durch eine Hämokonzentration infolge Plasmaaustritt aus der Gefäßbahn kompliziert sein und wird dann als Schock-Syndrom bezeichnet. Es kann auch eine Regulationsstörung auf der arteriellen Seite vorliegen, dann sprechen wir von Kollaps.

Die Gefäßinsuffizienz hält je nach der Schwere des Infarktes und nach der Geschwindigkeit der Reparation des Myocards mehr oder weniger lang an. Bei einem Teil der Patienten ist die Blutmenge nach Ablauf von 6 Wochen wieder völlig normal. Bei anderen, klinisch und prognostisch ernster zu bewertenden Fällen hält die Blutmengenreduktion noch viele Monate, ja unter Umständen Jahre an (WOLLHEIM^(191,192), WOLLHEIM u. SCHNEIDER⁽²¹⁰⁾, WOLLHEIM, SCHNEIDER, ZISSLER⁽²⁰¹⁾, FISHBERG⁽³⁵⁾).

Experimentelle Tieruntersuchungen ergaben nach künstlichem Coronarverschluß eine Kleinerstellung des Kreislaufs mit Verkleinerung der Blutmenge (SCHIMERT jr.⁽¹⁴²⁾, SCHIMERT u. Mitarb.⁽¹⁴¹⁾). Sie wird von den Untersuchern als ein nicht ungünstiger Reflexmechanismus angesehen, der das Herz vor zu starker Belastung schont.

In neuerer Zeit setzt sich mehr und mehr die Ansicht durch,

daß die Verminderung der Blutmenge beim frischen Herzinfarkt eher die chemisch bedingte Folge der am Herzmuskel aufgetretenen Nekrose ist (WOLLHEIM⁽¹⁹⁴⁾). Vor allem der Anstieg der Transaminase und Aldolase im Blut bereits kurze Zeit nach Infarkteintritt sprechen hierfür.

Die Verkleinerung der aktiven Blutmenge beim frischen Herzinfarkt (WOLLHEIM^(184,186,187,191,192), WOLLHEIM u. SCHNEIDER⁽²⁰⁰⁾, WOLLHEIM, SCHNEIDER u. ZISSLER⁽²⁰¹⁾, FISHBERG u. Mitarb.⁽³⁵⁾, HAUSS u. Mitarb.⁽⁶⁵⁾, AGRESS u. Mitarb.⁽²⁾, FREIS u. Mitarb.⁽³⁹⁾) wird zwar außer von dem SCHIMERT'schen Arbeitskreis auch von den meisten anderen Autoren, die über die Hämodynamik beim Herzinfarkt Untersuchungen durchgeführt haben, als sinnvolle hämodynamische Umstellung betrachtet, eine zu starke Verminderung muß jedoch vermieden werden. Aus diesem Grunde empfiehlt sich die Anwendung peripherer Kreislaufmittel.

Selbst wenn sich die Coronarien unter dem Einfluß der applizierten Medikamente erweitern, ist verständlich, daß Drogen, die zu einer Blutmengenverminderung führen, den ursprünglich günstigen Effekt der Coronardilatation außerordentlich einschränken müssen.

Von akuten Blutungen ist bekannt, daß die Verminderung der Blutmenge zu einer Verschlechterung der Coronardurchblutung führt. Eine Verminderung wirkt sich besonders dann unangenehm auf die Coronarzirkulation aus, wenn bereits durch eine bestehende Coronarsclerose ungünstige Verhältnisse gegeben sind.

Wenn man die Ergebnisse nach Euphyllin- und Cordalin-Injektion bei Herzinsuffizienz und bei Normalpersonen betrachtet, so findet man durchwegs eine erhebliche Blutmengenreduktion. Wenn auch bei Patienten mit Herzinfarkt diese Blutmengenreduktion eine obligate Theophyllinwirkung wäre, müßte man einerseits die Frage nach dem therapeutischen Nutzen einer derartigen Behandlung revidieren. Jedoch wäre andererseits ein gewisser Widerspruch nicht zu übersehen, der zwischen den günstigen klinischen Wirkungen beider Präparate und ihrer Blutmengenwirkung besteht.

Wenn man das vorliegende Material an Beobachtungen bei Herzinfarkt überblickt, so treffen auf 10 Patienten nach Euphyllin-Injektion nur 3 signifikante Blutmengenreduktionen (94, 98,

100). Diese waren bei den Fällen 94 und 100 geringer als die durchschnittlichen Abnahmen bei Gesunden und Herzinsuffizienten. Vor allem war die Verkleinerung der Blutmenge gleichzeitig mit einer Verkürzung der Kreislaufzeit verbunden, sodaß man daraus schließen darf, daß zwar die aktive Blutmenge reduziert wurde, daß aber das Herzminutenvolumen keine Verkleinerung erfahren hat, weil die Strömungsgeschwindigkeit zugenommen hat.

Eine Beschleunigung der Umlaufzeit führt sicherlich zu einer Verbesserung der Sauerstoff-Versorgung der lebenswichtigen Organe, da das Blut häufig die Lungen passiert und hierdurch besser arterialisiert werden kann. Würde bei vorhandener Kreislaufzeitverkürzung die Blutmenge gleich bleiben oder ansteigen, so würde dies eine Zunahme des Herzminutenvolumens bedeuten. Dies wäre jedoch für das leistungsschwache Herz nicht günstig.

Das Fehlen einer Blutmengen- und Kreislaufzeit-Wirkung nach Euphyllin und Cordalin schließt nicht notwendigerweise einen gefäßdilatierenden Effekt beider Präparate an den Coronarien aus. Die häufig beobachtete Pulsfrequenzzunahme ohne Blutmengenänderung spricht auch in diesen Fällen für einen vorhandenen pharmakologischen Effekt.

Eine ungefährliche Methode, die es ermöglicht, beim Menschen die Wirkung einzelner Medikamente auf das coronare Durchflußvolumen zu beobachten, steht leider nicht zur Verfügung. EKG-Veränderungen, die sonst als feiner Maßstab für die coronare Zirkulation gelten dürfen, sind bei Patienten mit starken St- und T-Deformationen nicht zu erwarten.

Nach Cordalin 0,22 i.v. wurde bei 9 Fällen zweimal eine Abnahme der aktiven Blutmenge beobachtet (107:324 ml, 108:628 ml). In beiden Fällen fehlte im Gegensatz zu Euphyllin eine Veränderung der Kreislaufzeit, was für eine Verminderung des Herzminutenvolumens sprechen würde. In diesem Zusammenhang seien hier schon die Befunde LÜHR's⁽³⁰⁾ erwähnt, welcher eine solche Verminderung wegen der aus ihr resultierenden Vergrößerung der Coronarreserve als vorteilhaft ansieht.

Bei Anwendung von Euphyllin traten die Blutmengenabnahmen meist kurzfristig nach Injektion auf; hingegen handelte es sich bei den Patienten, die nach Cordalin eine Blutmengen-Reduktion

erkennen ließen, um Fälle, bei denen die Zweituntersuchung relativ spät ausgeführt wurde. Anscheinend besteht hier ein gewisser Unterschied in der Wirkung zwischen den beiden Medikamenten. Aufgrund der aufgeführten Untersuchungen läßt sich jedoch erkennen, daß dieser Unterschied nicht immer gesetzmäßig eintritt. Bei einem relativ spät nach Euphyllin untersuchten Fall kam es ebenfalls zu einer Abnahme.

Andererseits muß berücksichtigt werden, daß das Material, das zu derartigen Untersuchungen zur Verfügung steht, nicht so groß ist, daß eine statistische Auswertung derartiger Ergebnisse erlaubt ist.

Im übrigen ist von Euphyllin bekannt, daß es gelegentlich schlecht vertragen wird. Es können Nausea, Schwindel und Kollaps als Folge einer Euphyllininjektion auftreten, ohne daß irgendwelche charakteristischen Eigenschaften und Untersuchungsergebnisse bei einem Patienten derartige Zwischenfälle voraussehen ließen.

Solche Beschwerden traten, wie bereits erwähnt, bei Fall 98 zusammen mit einer erheblichen Blutmengenabnahme (772 ml, 17,5 % der Ausgangsblutmenge) auf, ohne daß Blutdruck und Pulsfrequenz wesentlich beeinflußt wurden.

Euphyllin kann, wie HOLZMANN⁽⁸²⁾ betont, auch einen paradoxen Effekt haben und zu einer Coronarverengung führen, was er in einem Fall sogar elektrokardiographisch objektivieren konnte. Ähnliche Nebenwirkungen von Cordalin sind in der Literatur bisher nicht bekannt geworden. Mit einer endgültigen Beurteilung muß man jedoch vorsichtig sein, da dieses Mittel noch nicht so lange in der Medizin eingeführt ist wie Euphyllin. Obwohl bei Herzinfarkt-Patienten gelegentlich nach Euphyllin erhebliche Blutmengenreduktionen vorkommen, die schlecht toleriert werden, muß es doch bemerkenswert erscheinen, daß sowohl nach Euphyllin als Cordalin bei Herzinfarktpatienten die beim Plusdekompensierten und Gesunden beobachtete reguläre Blutmengenabnahme vermißt wird.

Worauf diese differente Wirkung des Euphyllins und Cordalins beruht, kann mit den hier angewandten Methoden nicht entschieden werden. Man könnte sich allerdings vorstellen, daß eine Wirkung auf die Blutmenge nicht mehr zum Durchbruch kommt, wenn eine größere Blutmengenreduktion bereits vorliegt, also die Blutspeicher weitgehend aufgebraucht sind.

Tabelle II. Ergebnisse nach Euphyllin, Cordalin und DMT bei Herzinfarkt.

No.	Name Geschlecht Alter	Gewicht kg Größe cm	Diagnose	Tag Unter- suchung	Medikament Dosis	aktive Plasma-, Blut-, Ery- menge/ml	Hämatokrit venös kapill	Venen- druck mm H ₂ O	Kreis- lauf- zeit sec	Zeitdiff. zwischen Inj.-u. 3. m in Min.	RE/mm/Hg vor, 3', 9', u. 15' nach Inj.	Puls vor, 3', 9', u. 15' nach Inj.
94	FJ m 61 J	77 172	Vorderwand- Infarkt	19.2. 56	132 1400 1420	Euphyllin 0,24 i.v.	2408 4816 2408 2182 4364 2182	31,3 52,6 31,3 28,4 56,8 28,4	50,0 50,0	18 20 16	135/100 140/110 140/100 135/100	80 76 80 76
95	GV m 72 J	51 165	Vorderwand- Infarkt	23.11. 55	1050 1125 1137	Euphyllin 0,24 i.v.	1874 3921 2047 1672 3501 1829	36,8 77,0 40,2 32,8 68,7 35,9	52,2 52,2	17 12 15	160/90 150/90 155/95 155/90	96 108 104 96
96	GV m 72 J	51 165	Vorderwand- Infarkt	30.11. 55	105 1018 1018	Euphyllin 0,24 i.v.	2053 4106 2053 1954 3908 1954	40,2 80,4 40,2 38,3 76,6 38,3	50,0 50,0	17 13 16	145/85 155/85 135/85 140/80	88 104 100 96
97	ZH m 57 J	62 165	Vorderwand- Infarkt	23.2. 58	813 813 930	Euphyllin 0,24 i.v.	2480 4559 2079 2406 4423 2016	40,0 73,4 33,4 38,8 71,3 32,5	45,6 45,6	11 17 11	125/80 125/80 120/80 150/80	80 84 80 80
98	SE w 53 J	60 160	Hinterwand- Infarkt	6.12. 55	951 1025 1025	Euphyllin 0,24 i.v.	2707 4423 1716 2234 3651 1417	45,1 73,7 28,6 37,2 60,8 23,6	38,9 38,9	15 13	150/90 140/90 140/80 145/80	60 60 64 60
99	HA m 63 J	73,4 176	Vorderwand- Infarkt	25.2. 56	755 755 849	Euphyllin 0,24 i.v.	2600 4676 2076 2536 4561 2025	35,4 63,6 28,2 34,6 62,3 27,7	44,4 44,4	17 54	145/90 140/95 145/90 150/90	80 88 84 80
100	FJ m 61 J	77 172	Vorderwand- Infarkt	27.3. 56	735 805 845	Euphyllin 0,24 i.v.	3174 5954 2780 2916 5465 2549	41,2 77,3 36,1 37,8 70,9 33,1	46,7 46,7	17 40 17	130/80 125/80 135/80 135/80	84 84 84 84
101	KJ m 67 J	87,7 176	Vorderwand- Infarkt	7.9. 56	745 816 816	Euphyllin 0,24 i.v.	3122 5980 2858 3224 6174 2950	35,6 68,2 32,6 36,8 70,3 33,5	47,8 47,8	15 40 15	110/80 110/80 115/80 115/80	72 76 72 76
102	KR w 51 J	59 165	Vorderwand- Infarkt	7.9. 56	729 700 836	Euphyllin 0,24 i.v.	2875 5080 2205 2926 5160 2234	48,7 86,1 37,4 49,6 87,4 37,8	43,3 43,3	19 36	160/100 160/100 160/95 160/95	84 88 88 84
103	SA m 60 J	80 172	Vorderwand- Infarkt	15.4. 56	750 810 850	Euphyllin 0,24 i.v.	3144 5899 2755 3191 6382 3191	39,3 73,7 34,4 39,9 79,8 39,9	46,7 50,0	40 40	125/100 115/100 115/100 120/100	100 104 104 100
104	SA m 58 J	57 156	Vorderwand- Infarkt	6.8. 55	1069 1110 1110	Cordalin 0,22 i.v.	2316 4632 2316 2454 4908 2454	40,6 81,2 40,6 43,1 86,2 43,1	50,0 50,0	9	165/90 160/90 160/85 155/90	80 80 80 80
105	NH m 47 J	73 164	Vorderwand- Infarkt	9.10 55	938 1021 1021	Cordalin 0,22 i.v.	2600 4971 2371 2686 5136 2450	35,6 68,1 32,5 36,8 70,4 33,6	47,8 47,8	19 14	115/80 120/80 115/80 120/80	72 76 72 68

2a Tabelle II

106	EP m 62 J	50 150	Vorderwand- Infarkt	25,5; 56	720 742 50	Gordalin 0,22 i.v.	1726 3104 1378 1967 3537 1570	34,5 62,0 27,5 39,3 70,7 31,4	44,4 44,4	20 20	13 10	43	125/75 125/75 120/70 104 104
107	HA m 66 J	80,4 172	Vorderwand- Infarkt	14,9; 56	723 859 859	Gordalin 0,2 i.v.	2950 5200 2250 2763 4876 2113	36,7 64,7 28,0 34,3 60,6 26,2	43,3 43,3	85 70	18 18	36	135/95 130/90 130/90 135/85 80 88 88 80
108	KJ m 67 J	82,7 173	Vorderwand- Infarkt	17,4; 56	800 818 909	Gordalin 0,22 i.v.	3138 4957 1819 2740 4329 1589	36,7 58,1 21,4 32,2 50,9 18,7	36,7 36,7	100 60	17 17	51	115/70 115/70 115/70 80 80 84 80
109	HA m 63 J	77 176	Vorderwand- Infarkt	8,9; 56	724 861 861	Gordalin 0,22 i.v.	2264 4330 2066 2234 4280 2046	29,4 56,2 26,8 29,0 55,5 26,5	47,8 47,8	75 60	23 20	17	145/85 140/80 140/80 145/85 80 80 80 80
110	HK m 71 J	63 160	Vorderwand- Infarkt	19,1; 56	821 919 931	Gordalin 0,22 i.v.	2804 5261 2457 2931 5499 2568	44,6 83,6 39,0 46,5 67,2 40,7	46,7 46,7	90 70	17 15	12	150/90 140/80 140/90 140/90 80 80 84 84
111	HK m 44 J	77,6 160	Vorderwand- Infarkt Diabetes mel..	13,12; 56	377 1058 1058	Gordalin 0,44 i.v.	2516 4811 2295 2022 3866 1844	32,4 62,0 29,6 25,8 49,8 24,0	47,8 47,8	65 75	20 18	10	160/140 160/140 160/140 160/140 84 88 80 80 84
112	SS m 53 J	73 154	Vorderwand- Infarkt	14,9; 56	721 755 829	Gordalin 0,22 i.v.	3630 6166 2536 3600 6110 2510	49,7 84,4 34,7 49,3 83,6 34,3	41,1 41,1	85 70	19 17	34	90/65 90/60 90/65 90/65 84 84 84
113	EH m 60 J	60 150	Vorderwand- Infarkt	17,4; 56	746 741 741	Gordalin 0,22 i.v.	2698 5396 2690 2676 5352 2676	39,6 79,2 39,6 39,3 78,6 39,3	50,0 50,0	110 110	55 48	44	130/70 130/70 135/70 100 100
114	ZH m 57 J	62 165	Vorderwand- Infarkt	11,2; 55	104 104 111	DHP 0,25 i.v.	2564 5604 2502 2504 5606 2504	40,4 89,8 40,4 40,4 80,6 40,4	50,0 50,0	45 45	12 12	17	105/65 105/70 110/70 60 64 64
115	NH m 47 J	75 164	Vorderwand- Infarkt	22,9; 55	1154 1286 1237	DHP 0,25 i.v.	2355 4486 2131 2396 4568 2170	31,4 59,8 28,4 32,0 60,9 28,9	47,8 47,8	85 85	- -	11	130/90 135/110 140/110 100 100 92
116	FJ m 61 J	77 172	Vorderwand- Infarkt	6,3; 56	700 815 815	DHP 0,25 i.v.	2440 4775 2335 2454 4802 2348	31,7 62,0 30,3 31,9 62,4 30,5	48,9 48,9	40 35	17 17	15	125/75 125/75 125/75 64 64 64
117	KJ m 67 J	90 176	Vorderwand- Infarkt	27,2; 56	1620 1908 1919	DHP 0,25 i.v.	2512 4518 2066 2475 4421 1963	27,9 50,1 22,2 27,3 49,1 21,8	44,4 44,4	80 80	14 14	16	145/80 145/85 140/85 145/85 100 100
118	TF m 62 J	65 164	Hinterwand- Infarkt	7,3; 56	1210 1327 1327	DHP 0,25 i.v.	2519 4275 1757 2468 4190 1722	38,7 65,9 27,2 38,0 64,7 26,7	41,1 41,1	30 30	17 17	17	125/75 130/80 130/80 132/70 80 80 80 80

ERGEBNISSE BEI PATIENTEN MIT ANGINA PECTORIS

Ein wichtiges Indikationsgebiet der Purinderivate ist seit langem die Angina pectoris. Die folgenden Untersuchungen wurden an Patienten durchgeführt, die an solchen Beschwerden litten.

a) Euphyllin

Bei 10 Patienten mit Angina pectoris (69 bis 78) wurde die Wirkung von 0,24 Euphyllin i.v. untersucht. Das EKG wies bei ihnen Zeichen coronarer Mangel durchblutung auf. Das Alter der untersuchten Patienten lag zwischen 27 und 65 Jahren. Vor der Untersuchung betrug die aktive Blutmenge im Mittel 4435 ml, 70,7 ml/kg. Der Venendruck wurde im Mittel mit 59 mm/H₂O gemessen und die Kreislaufzeit mit 15,6 Sekunden. Der Blutdruck lag bei 7 Patienten im Bereich der Norm, 3 Patienten hatten eine essentielle Hypertonie (13:180/120, 100:165/110, 112:175/95). Die Pulsfrequenz hielt sich bei allen Probanden in normalen Grenzen.

Von 5 Patienten (69 bis 73), bei denen die Zweituntersuchung 10-17 Minuten nach Injektion von Euphyllin 0,24 i.v. gemacht wurde, zeigten 2 Patienten (71, 73) keine Veränderung der Blutmenge, die als signifikant zu bezeichnen wäre. 3 weitere Fälle (69, 70, 72) ergaben eine Abnahme, die die Fehlergrenze überstieg; im Mittel betrug sie 477 ccm und lag damit deutlich unter dem Mittelwert der Blutmengenabnahme, die bei Plusdekompensierten und Normalpersonen gefunden wurde. Abgesehen davon muß man darauf hinweisen, daß die basalen Blutmengen dieser Patienten keinerlei Einschränkung gegenüber der Norm erkennen ließen, sondern sich blutmengenmäßig wie kreislaufgesunde Patienten verhielten. Außerdem war auffällig, daß diese Blutmengenabnahmen von einer leichten Verlängerung der Kreislaufzeit begleitet waren (69, 70, 72). Bei 2 Fällen (71, 73) blieb die Kreislaufzeit gleich. Die mittlere Venendruckabnahme der Fälle

69 bis 73 war 18 mm/H₂O.

Die Fälle (74 bis 78), die zu einem späteren Zeitpunkt nach Euphyllin-Injektion überprüft wurden, ergaben keine Veränderungen der Blutmenge. Sie unterschieden sich auch gegenüber der Gruppe, bei der die Zweituntersuchung nach kürzerer Zeit gemacht wurde, fast durchwegs durch eine verringerte basale Blutmenge (3890 ml, 63,8 ml/kg im Mittel).

Der Venendruck nahm bei diesen Beobachtungen im Mittel um 19 mm/H₂O ab. Die Kreislaufzeit wurde bei 4 Beobachtungen kürzer (74, 76, 77, 78), bei einer Beobachtung (75) war sie unverändert. Eine Verlängerung der Kreislaufzeit, wie sie bei der vorigen Gruppe auftrat, vermißte man hier. Blutdruck und Puls änderten sich nach Euphyllin bis auf folgende drei Ausnahmen nicht: In einem Fall (73) nahm die Pulsfrequenz von 72 auf 60 Schläge ab; bei zwei weiteren Fällen (77, 78) kam es zu einer Zunahme, die in einem Fall (77) 8 Schläge/min. im anderen (78) 20 Schläge maximal betrug. Bei einem Fall (77), es ist der gleiche mit Frequenzzunahme von 8 Schlägen, wurde eine Blutdrucksenkung von 175/95 auf 150/90 beobachtet.

b) Cordalin

Eine weitere Gruppe von 10 Patienten (79 bis 88) wurde vor und nach Cordalin untersucht. Auch hier konnten die Angina pectoris-Beschwerden durch elektrokardiographische Zeichen einer Mangel durchblutung objektiviert werden. Das Alter der Patienten lag zwischen 53 und 71 Jahren.

Vor der Untersuchung konnten im Mittel folgende Werte festgestellt werden: Aktive Blutmenge 4129 ml, 66,2 ml/kg, Venendruck 54 mm/H₂O und Kreislaufzeit 15,2 Sekunden. Drei Patienten hatten eine Hypertonie (82:220/120, 87:165/90, 81:160/100), die übrigen normale Blutdruckwerte. Die Pulsfrequenz lag bei allen Beobachtungen im Bereich der Norm.

Unter den 10 Patienten (79 bis 88), bei denen zu verschiedenen Zeitpunkten nach Injektion von 0,22 Cordalin die Wiederholungsuntersuchung stattfand, zeigten nur zwei (83, 88) eine Verminderung der Blutmenge von 449 bzw. 505 ccm, nach 21 bzw.

42 Minuten. In allen anderen Fällen blieb die Blutmenge unverändert, gleichgültig ob sie zum frühesten Zeitpunkt 8 Minuten oder zum spätesten 42 Minuten nach Injektion untersucht wurde.

Der Venendruck wies nur geringfügige Abnahmen auf. Die Kreislaufzeit verhielt sich völlig unterschiedlich. Bei fehlender Blutmengenänderung wurde sie um 1 Sekunde (84) und um 4 Sekunden (86) länger, bei 2 Beobachtungen (85, 87) um 2 Sekunden kürzer. Bei der Beobachtung mit Blutmengenabnahme (88) wurde sie um 2 Sekunden länger.

Bis auf zwei Ausnahmen sind bei oben angeführten Beobachtungen nach Cordalin Blutdruck und Puls gleich geblieben: Bei Fall 82 wurde ein Ausgangsblutdruck von 220/125 mm/Hg gemessen. Drei Minuten nach Injektion war er 205/125, 6 bis 12 Minuten nach Injektion 210/130, nach weiteren 3 Minuten wieder wie vorher. Drei Minuten nach Injektion hatte hier die Ruhepulsfrequenz von 60 um 8 Schläge zugenommen. Von 80 auf 88 Schläge/min. erhöhte sich die Pulsfrequenz 13 Minuten lang nach Injektion bei der Beobachtung 85.

c) DHT

5 Untersuchungen wurden bei Angina pectoris-Patienten im Alter zwischen 25 und 54 Jahren 10 bis 22 Minuten nach 2,0 DHT durchgeführt. (89 bis 93). Bei ihnen lagen ebenfalls entsprechende EKG-Veränderungen vor. Vor der Injektion fanden sich folgende Mittelwerte: Blutmenge 4144 ml, 65,6 ml/kg, Venendruck 61 mm/H₂O und Kreislaufzeit 14,6 Sekunden. Keine der bestimmten Kreislaufgrößen änderte sich nach Injektion signifikant.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE BEI ANGINA PECTORIS-PATIENTEN

Sowohl nach Euphyllin wie nach Cordalin nahm die aktive Blutmenge nur bei einem Teil der Untersuchungen ab (Euphyllin: 4 Fälle, Cordalin: 2 Fälle). Die Beobachtungen 8 und 13 Minuten nach Cordalin wurden wahrscheinlich zu früh angestellt, um eine Wirkung schon erkennen zu lassen. Bei Euphyllin waren jedoch nach 10 und 12 Minuten erhebliche Abnahmen zu beobachten (70, 71), sodaß anzunehmen ist, daß die Wirkung hier früher einsetzte. Bei beiden Präparaten scheint die Wirkung auf die aktive Blutmenge nicht lange anzuhalten. Bereits nach 27 Minuten und ebenso bei späteren Zweituntersuchungen wird die Blutmenge unverändert gefunden. (Bis auf eine Ausnahme 42 Minuten nach Cordalin (88) mit einer Abnahme von 505 ml.)

Aus unseren Untersuchungen bei Patienten mit Angina pectoris geht hervor, daß die Ausgangsblutmengen dieser Fälle zum größten Teil der Norm gegenüber vermindert sind; denn der Mittelwert, der sich unter Zugrundelegung der Ergebnisse der hier angeführten Patienten ergab, wurde mit 4254 ml/67,9 ml/kg errechnet.

Bei den festgestellten Blutmengenwerten muß man vor allem berücksichtigen, daß die bei diesem Patientenkreis gefundene Verminderung nicht etwa dadurch bedingt ist, daß es sich vorwiegend um Fälle von kompensierter essentieller Hypertonie gehandelt hat. Läßt man die 7 Fälle dieser Gruppe mit erhöhtem Blutdruck bei der Mittelwertsberechnung unberücksichtigt, so ergibt sich für die übrigen 18 Patienten mit normalem Blutdruck und Angina pectoris Syndrom trotzdem eine Einschränkung der Blutmenge, die sowohl den absoluten Wert als auch den pro kg/Körpergewicht betrifft (4399 ml. 67/1 ml/kg). (Mittlere Blutmenge aller 25 Patienten dieser Gruppe: 4254 ml, 67,9 ml/kg. Mittlere Blutmenge der 7 Hypertoniker mit Angina pectoris aus dieser Gruppe: 3883 ml/69,8 ml/kg).

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse über die Wirkung von

Euphyllin und Cordalin auf die Blutmenge bei Herzinfarkten war damit zu rechnen, daß auch bei Patienten mit Angina pectoris nach der Euphyllin- und Cordalin-Medikation eine weitere Reduzierung der schon eingeschränkten Ausgangsblutmenge generell nicht zur Beobachtung komme.

Sichere Abnahmen wurden nach Euphyllin-Injektion in 4 Fällen (69-72) unter 10 insgesamt untersuchten Patienten und in 2 Fällen (83, 88) nach Cordalin-Injektion ebenfalls unter 10 Patienten beobachtet.

Bei diesen Fällen mit Blutmengenabnahmen nach Euphyllin und Cordalin ist darauf hinzuweisen, daß die Ausgangsblutmengen nicht eingeschränkt waren.

Unter den Abnahmen nach Euphyllin fand sich ein Kasus (71) mit relativ großer Blutmenge, aber eingeschränktem Wert pro kg/Körpergewicht. Jedoch fehlte eine Blutmengenabnahme auch bei einigen Patienten mit normal großer Ausgangsblutmenge. In der Euphyllingruppe waren es 3 Patienten (73, 76, 78), in der Cordalingrouppe ebenfalls 3 Patienten (79, 81, 87).

Was die Zeitdifferenz zwischen den beiden Blutmengenbestimmungen betrifft, so erfolgte die Zweituntersuchung in den 4 Fällen mit Blutmengenabnahme nach Euphyllin-Injektion zwischen der 10. und 17. Minute. Bei den Fällen, deren Blutmenge sich nach Cordalin verringert, wurde 21 bzw. 42 Minuten nach Injektion die zweite Blutmenge bestimmt.

Aus diesen Untersuchungen kann man nicht mit Sicherheit schließen, ob die Euphyllinwirkung im Gegensatz zu Cordalin sich frühzeitig nach der Injektion bemerkbar macht und rasch wieder abklingt. Man findet nämlich nicht nur einen Unterschied in zeitlicher Hinsicht, sondern die beiden Patientengruppen unterscheiden sich auch in ihren Ruhebedingungen dadurch, daß die Blutmenge einmal im Bereich der Norm liegt, einmal eingeschränkt ist.

Die sich zunächst darbietende Annahme einer rasch einsetzenden und rasch abklingenden Euphyllinwirkung kann daher aus den vorgelegten Befunden nicht bewiesen werden.

Ebenso konnte man bei den Fällen mit Cordalin-Injektion zunächst die Meinung vertreten, daß hier eine blutmengenver-

mindernde Wirkung später als nach Euphyllin auftritt.

Tatsächlich konnte dies aber nur in 1 Fall (83) mit normaler Ausgangsblutmenge beobachtet werden.

Ein anderer Fall (88) zeigte 42 Minuten nach Injektion noch eine signifikante Blutmengenabnahme, seine basale Blutmenge ist aber ebenfalls noch im Bereich der Norm.

Auch bei diesem Patientenkreis scheint eher die Annahme berechtigt zu sein, daß die blutmengenvermindernde Wirkung bei eingeschränkter Ausgangsblutmenge wegfällt, als daß es gelungen wäre, einen zeitlich verschiedenen Wirkungseintritt herauszuarbeiten.

Der Venendruck nahm nur nach Euphyllin signifikant ab, bei den 10 durchgeführten Untersuchungen im Mittel um 18,5 mm/H₂O.

Die Kreislaufzeitveränderungen nach Euphyllin und Cordalin gingen nicht streng konform mit den Blutmengenveränderungen. Sie fanden sich auch bei gleichbleibender Blutmenge (70, 74, 76, 77, 78, 84, 85, 87).

Herzminutenvolumenbestimmung nach Purinderivaten bei Patienten mit Angina pectoris liegen nur für Cordalin vor. LÜHR⁽¹⁰¹⁾ beobachtete mit der Methode WEZLER/BÖGER eine Abnahme des Schlag- und Minutenvolumens mit einem Maximum 40 Minuten nach i.v. Injektion von 2,0 Cordalin. Er betrachtet diese Abnahme als Teilkomponente einer sinnvollen Kreislaufumstellung, die eine Vergrößerung der Coronarreserve zum Ziele hat. Eine Zunahme des Minutenvolumens würde zwar die Coronardurchblutung steigern, aber gleichzeitig auch den Energieverbrauch des Herzmuskels und wäre daher nicht wünschenswert.

Tabelle III

Ergebnisse nach Euphyllin, Cordalin u DHT
bei Angina pectoris

	Zahl der Fälle	Zeit- diff. zw. Inj. und B+M in min.	Hkt	aktive Plasma-, Blut-, Erymenge/ml/kg	aktive Plasma-, Blut-, Erymenge/ml	Venen- druck- mm/H ₂ O	Kreis- lauf- zeit/ sec.
1	5	10-17	46,7	2650 4980 2330	41,4 77,6 36,2	62	16,2
			46,7	2473 4646 2173	38,9 72,8 33,9	44	17,8
2	5	28-46	42,9	2213 3890 1677	36,7 63,8 27,1	56	15
			42,0	2183 3797 1614	35,9 61,4 25,5	37	12,8
3	10	10-46	44,8	2432 4435 2003	39,0 70,7 31,7	59	15,6
			44,3	2328 4211 1883	37,4 67,1 29,7	40,5	15,3
4	5	8-21	44,9	2269 4146 1877	35,6 64,8 29,2	68	15,4
			44,9	2259 4129 1870	35,5 64,7 29,2	64	15
5	5	27-42	46,7	2192 4113 1921	35,8 67,6 31,8	40	15
			45,8	2101 3938 1837	34,4 64,7 30,3	39	15,5
6	10	8-42	45,8	2231 4129 1898	35,7 66,2 30,5	54	15,2
			45,4	2180 4034 1854	34,9 64,7 29,8	51,5	15,3
7	5	10-22	43,0	2349 4144 1795	37,2 65,6 28,4	61	14,6
			43,0	2377 4187 1810	37,6 66,3 28,7	61	14,4

Zu 1:
Fall 69-73
vor und nach Euphyllin 0,24 i.v.

Zu 2:
Fall 74-78
vor und nach Euphyllin 0,24 i.v.

Zu 3:
Fall 69-78
vor und nach Euphyllin 0,24 i.v.

Zu 4:
Fall 79-83
vor und nach Cordalin 0,22 i.v.

Zu 5:
Fall 84-88
vor und nach Cordalin 0,22 i.v.

Zu 6:
Fall 74-88
vor und nach Cordalin 0,22 i.v.

Zu 7:
Fall 89-93
vor und nach DHT 0,256 i.v.

No.	Namenschlecht Alter	Ge- wicht kg Größe cm	Diagnose	Tag der Unter- suchung	Medikament Dosis	aktive Plasma-, Blut-, Ery- menge/ml	aktive Plasma-, Blut-, Ery- menge/kg/ml	Hämatokrit venös kapill	Venen- druck mm/H ₂ O	Kreis- lauf- zeit sec	Zeitdiff. zwischen 1. und 2. M. in Min.	RU/mm/Hg 1. u. 2. M. nach Inj.	Fulle 3. u. 4. M. nach Inj.
69	KG m 59 J	62,2 172	Angina pecto- ris	29.11. 55	10 ⁴⁵ Euphyllin 0,24 i.v. 1120	2802 4942 2140 2500 4409 1909	45,0 79,4 34,4 40,2 70,9 30,7	43,3 43,3	40 30	22 25	10	125/90 126/90 120/90	60 56 56
70	TLA m 61 J	74 170	Angina pecto- ris	5.10. 55	12 ²⁵ Euphyllin 0,24 i.v. 1304	2758 5174 2416 2532 4755 2223	37,2 69,9 32,7 34,1 64,2 30,1	46,7 46,7	70 30	18 22	12	150/110 150/100 150/95 150/95	52 52 60 52
71	DP m 48 J	86 172	Ang. pect. ar- terioscl. durch- Angiogr. d. Kor- narien	26.10. 55	10 ⁰⁰ Euphyllin 0,24 i.v. 1056	2702 5288 2586 2537 4965 2428	31,0 61,5 30,5 29,4 57,6 28,2	48,9 48,9	80 55	12 12	15	140/80 140/90 140/90 140/90	64 64 60 60
72	EP m 47 J	59 167	Angina pecto- ris	22.6. 56	7 ³¹ Euphyllin 0,24 i.v. 830	2600 5200 2600 2360 4720 2360	44,0 88,0 44,0 40,0 80,0 40,0	50,0 50,0	45 30	16 17	17	135/90 135/90 130/90 130/90 135/90	60 68 60 60 64
73	EM w 40 J	48 160	Angina pecto- ris Hypert. Hyper- tonie	24.9. 55	9 ⁴³ Euphyllin 0,24 i.v. 1000	2388 4295 1907 2436 4381 1945	49,7 89,4 39,7 50,7 91,2 40,5	44,4 44,4	75 75	13 13	17	180/120 160/110 160/120 160/120 170/120	68 68 60 60 72
74	EP m 52 J	78 170	Angina pecto- ris	14.4. 56	8 ⁰⁸ Euphyllin 0,24 i.v. 848	2430 4371 1941 2534 4558 2024	31,2 56,0 24,8 32,5 58,4 25,9	44,4 44,4	25 15	17 15	28	125/95 130/100 130/100 130/100 125/90	76 76 68 68 72
75	SM w 27 J	45 158	Angina pecto- ris	7.7. 56	16 ⁴⁵ Euphyllin 0,24 i.v. 823	1676 2793 1117 1526 2543 1017	37,2 62,0 24,8 33,9 56,5 22,6	40,0 40,0	75 60	10 10	38	135/90 130/90 135/90 135/90	68 72 72 68
76	MA w 60 J	60 165	Angina pecto- ris ess. Hypertonie	20.4. 56	7 ⁰⁸ Euphyllin 0,24 i.v. 848	2230 4184 1954 2392 4138 1746	37,2 69,8 32,6 39,9 68,9 29,0	46,7 42,2	65 40	17 15	40	165/110 160/105 160/100 165/105	72 75 72 72
77	PJ m 55 J	75,5 158	Angina pecto- ris ess. Hypertonie	24.5. 56	7 ⁰⁰ Euphyllin 0,24 i.v. 800	2116 3970 1854 2008 3767 1759	28,0 52,6 24,6 26,6 49,9 23,3	46,7 46,7	70 60	16 14	42	175/95 155/90 160/90 170/95	80 88 84 84
78	SK m 65 J	52,4 163	Angina pecto- ris Cor pulmonale	29.5. 56	7 ²⁰ Euphyllin 0,24 i.v. 824	2614 4130 1516 2454 3877 1423	49,9 78,8 28,9 46,8 73,9 27,1	36,7 36,7	45 10	15 10	46	130/85 120/85 130/85 135/85	84 100 80 80
79	IJ m 67 J	80 170	Ang. pect. Stenokardios def. der HRS	18.8. 55	11 ²⁴ Corallin 0,22 i.v. 1216	2622 5150 2528 2700 5283 2583	32,8 64,4 31,6 33,8 66,1 32,2	48,9 48,9	75 75	15 15	8	125/80 125/70 130/70 130/70	60 56 60 56
80	EE w 66 J	62 156	Angina pecto- ris	11.8. 55	10 ⁰⁶ Corallin 0,22 i.v. 1248	1725 3102 1377 1803 3243 1440	27,8 50,0 22,2 29,1 52,3 23,2	44,4 44,4	60 55	16 16	8	120/80	80

81	WA	50 71 J	Angina pecto- ria ess. Hypertonie Diabetes	5,6. 56	720 815	0,22 i.v.	2198	4040	1842	43,9	80,7	36,8	45,6	10	20	155/35 160/90
82	AP	55 J	Angina pecto- ria ess. Hypertonie Diabetes	16,3. 56	722 855	0,22 i.v.	2274	3790	1516	35,0	58,4	23,4	40,0	105	12	220/120 205/125 210/130 215/125
83	HK	53 J	Angina pecto- ria	8,2. 56	821 914	0,22 i.v.	2682	4330	2248	41,3	75,9	34,6	45,6	80	14	145/100 145/100 150/100 150/110
84	KK	56 J	Angina pecto- ria	23,3. 56	750 836	0,22 i.v.	1968	3692	1724	31,6	59,3	27,7	46,7	50	14	130/100 135/120 140/100 125/110
85	DP	59 J	Angina pecto- ria	24,3. 56	750 916	0,22 i.v.	2242	4305	1963	36,1	66,3	30,2	45,6	50	18	142/90 140/90 140/90 140/90
86	ZH	59 J	Angina pecto- ria	6,7. 56	720 816	0,22 i.v.	2246	4129	1883	34,5	63,4	28,9	45,6	40	16	135/100 135/100 135/100 140/100
87	WP	63 J	Angina pecto- ria ess. Hypertonie	15,5. 56	720 826	0,22 i.v.	1866	3732	1866	41,4	82,8	41,4	50,0	25	19	155/90 160/90 160/90 160/90
88	SG	54 J	Angina pecto- ria Fenicolise Anemie	10,7. 56	750 832	0,22 i.v.	2458	4810	2352	35,6	71,6	35,0	48,9	10	16	125/80 120/80 150/80 125/80
89	SG	45 J	Angina pecto- ria	12,12. 55	1140 1250	0,256 i.v.	2556	4597	2041	39,3	70,7	31,4	44,4	20	17	105/76 100/70 100/70 110/70
90	UE	49 J	Angina pecto- ria	23,9. 55	1108 1293	0,256 i.v.	1927	3466	1539	34,2	61,5	27,3	44,4	70	16	150/110 150/110 145/110 140/110
91	HJ	44 J	Angina pecto- ria	17,2. 56	817 950	0,256 i.v.	3298	5332	2634	42,4	76,3	33,9	44,4	45	16	110/80 110/80 110/80 110/80
92	OM	42 J	Angina pecto- ria	27,6. 56	740 801	0,256 i.v.	1940	3556	1416	36,7	53,5	26,8	42,2	80	12	105/80 105/80 105/80 110/80
93	DL	25 J	Angina pecto- ria	2,6. 56	741 801	0,256 i.v.	20,2	3370	1348	33,5	55,8	22,3	40,0	90	12	110/70 110/70 110/70 110/70

ERGEBNISSE BEI PATIENTEN MIT ASTHMA BRONCHIALE VOR UND NACH INTRAVENÖSER INJEKTION VON EUPHYLLIN, CORDALIN UND DHT

a) Euphyllin

Bei 13 Patienten mit Asthma bronchiale wurde der Einfluß von 0,24 Euphyllin i.v. auf die aktive Blutmenge, den Venendruck, die Kreislaufzeit, den Blutdruck und die Pulsfrequenz untersucht. Alle Patienten litten seit mehreren Jahren an Asthma bronchiale und wurden wegen Verschlimmerung ihres Leidens in die Klinik eingewiesen.

Bei allen bestand eine vorwiegend expiratorische Ruhedyspnoe. Der Klopfeschall war über den Lungen hypersonor. Über beiden Lungen waren trockene Rasselgeräusche zu hören. Im Auswurf fanden sich vermehrt eosinophile Zellen. Das Blutbild zeigte meist eine relative und absolute Vermehrung der Eosinophilen. Die mittlere Blutmenge dieser Gruppe betrug 4575 ml, 78,5 ml/kg.

Eine sichere Aussage über eine Verkleinerung der basalen Blutmenge ist aus diesen Befunden nicht möglich. Der absolute Wert der aktiven Blutmenge zeigt zwar eine Verminderung gegenüber der Norm, jedoch ist der Wert pro kg/Körpergewicht als nicht eingeschränkt zu betrachten. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, daß es sich bei den Asthmatikern meist um untergewichtige Personen handelt. (Das mittlere Körpergewicht aller untersuchten Asthmatiker war 59,4 kg)

Der mittlere Venendruck war 50 mm/H₂O. Der Mittelwert der Kreislaufzeit betrug 15,7 Sekunden.

Die Zweituntersuchung nach Euphyllininjektion fand bei 9 Patienten (119-127) in einem Zeitraum zwischen 8 und 20 Minuten nach Verabfolgung des Medikamentes statt.

4 Fälle (121, 124, 126, 127) zeigten keine Änderung der Blutmenge. Bei 4 Fällen nahm sie signifikant zu (120, 122, 123, 125). Bei einer Beobachtung (119) - 8 Minuten nach Injektion -

nahm die Blutmenge um 374 ml ab.

Bei zeitlicher Aufgliederung ergibt sich folgendes Bild: 10 bis 12 Minuten nach Injektion (120, 121, 122, 123) wurde dreimal eine Zunahme der Blutmenge beobachtet, einmal war die Blutmenge unverändert (121). Von 4 Untersuchungen 18 bis 20 Minuten nach Injektion (124, 125, 126, 127) hatte dagegen die Blutmenge nur bei einer Beobachtung (125) signifikant zugenommen. Im Mittel ergibt sich aus diesen Beobachtungen eine Zunahme der Blutmenge um 250 ml, was fast noch innerhalb der Fehlergrenze liegt. Der Venendruck nahm im Mittel um 16,7 mm/H₂O ab. Die Kreislaufzeit verhielt sich unterschiedlich. Bei 4 Beobachtungen verkürzte sie sich um 1 oder 2 Sekunden (119, 124, 127, 125), in drei Fällen wurde sie um 1 oder 2 Sekunden länger (121, 123, 126), bei 2 Beobachtungen (120, 122) war sie unverändert. Die Kreislaufzeit zeigte keine bestimmte Abhängigkeit zum Verhalten der Blutmenge. Der Blutdruck blieb unverändert.

Auch das Verhalten der Pulsfrequenz war uneinheitlich. Bei 5 Fällen (119, 120, 125, 126, 127) konnte eine geringe Pulsfrequenzsteigerung (im Mittel 10 Schläge/min.), bei 3 Fällen (121, 122, 123) eine geringgradige Abnahme (7,7 Schläge/min.) der Pulsfrequenz beobachtet werden. Die Pulsfrequenzänderungen hielten jedoch nicht länger als 10 bis 15 Minuten nach Injektion an.

Bei 2 Untersuchungen blieb die Pulsfrequenz konstant.

Bei einer zweiten Gruppe von Patienten, die 4 Fälle umfaßte (128, 129, 130, 131), wurde die Zweituntersuchung der Blutmenge 36 bis 48 Minuten nach der intravenösen Injektion von 0,24 Euphyllin durchgeführt. Im Mittel ergab sich eine nicht sicher signifikante Zunahme der Blutmenge um 238 ml. Sie nahm bei Beobachtung 130 um 340 ml, bei Beobachtung 128 um 313 ml zu. Bei Beobachtung 129 und 131 lag die Zunahme unterhalb der Signifikanzgrenze.

Der Venendruck nahm im Mittel um 22,5 mm/H₂O ab. Die Veränderungen der Kreislaufzeit waren auch bei den Untersuchungen zu diesem späteren Zeitpunkt nach Injektion nicht einheitlicher Natur. In einem Fall (134) veränderte sie sich nicht. In einem anderen verlängerte sie sich (128) und in zwei weiteren verkürzte sie sich (129, 130).

Der Blutdruck blieb unverändert.

Die Pulsfrequenz nahm in 2 Fällen für kurze Zeit zu (107, 126) im Mittel um 4 Schläge/min., und in 2 anderen für kurze Zeit ab (129, 123) im Mittel um 8 Schläge/min.

b) Cordalin

5 weitere Asthmapatienten (128-131), deren klinisches Bild weitgehend dem der 13 Patienten der vorigen Gruppe gleichkam, wurden vor und nach intravenöser Injektion von 0,22 Cordalin entsprechenden Untersuchungen zugeführt. Die mittlere Blutmenge war auch hier mit 4435 ml absolut gegenüber der Norm erniedrigt. Der Wert pro kg/Körpergewicht war jedoch nicht eingeschränkt (77,2 ml/kg).

Im Mittel war der Venendruck 59,0 mm/H₂O und die Kreislaufzeit 14,2 Sekunden. Die Zweitbestimmung wurde zwischen 9 und 19 Minuten nach Injektion durchgeführt. Die Blutmengenabnahme betrug im Mittel 365 ml (= 8,2 % der Ausgangsblutmenge).

Dieser Mittelwert setzt sich wie folgt zusammen: Bei 2 Beobachtungen war die Blutmenge unverändert (134, 136), bei einer (132) hatte sie zugenommen und bei zweien abgenommen (133, 135). Der Venendruck wurde im Mittel um 21 mm/H₂O niedriger. Die Kreislaufzeit wurde bei 2 Beobachtungen (20, 47) kürzer. Blutdruck und Pulsfrequenz, eine halbe Stunde nach Injektion kontrolliert, blieben unverändert. Nur bei einer Beobachtung (5) nahm die Pulsfrequenz nach der Injektion 6 Minuten lang ab. (Von 112 auf 100 Schläge/min.)

c) DHT

5 Patienten mit Asthma bronchiale (137-141) wurden vor und nach 0,256 DHT i.v. untersucht. Ihr klinisches Bild glich weitgehend dem der Patienten der beiden vorigen Gruppen. Im Mittel war die Blutmenge 4739 ml, 77,3 ml/kg, der Venendruck 41 mm/H₂O und die Kreislaufzeit 14 Sekunden.

Die Zweitbestimmungen wurden im Zeitraum zwischen 8 und

15 Minuten nach DHT-Injektion durchgeführt. Bei 2 Beobachtungen blieb die Blutmenge unverändert (134, 136), bei 3 Beobachtungen kam es zu einer Abnahme der Blutmenge (138, 140, 141). Der Mittelwert der Blutmengenabnahme dieser Gruppe liegt jedoch im Bereich der Fehlergrenze.

Der Venendruck änderte sich nicht erheblich.

Die Kreislaufzeit wurde bei 3 Beobachtungen kürzer (137, 138, 141), bei einer länger (139) und bei einer anderen (140) blieb sie unverändert.

Blutdruck und Pulsfrequenz hielten sich in Höhe der Ausgangswerte.

Der Hämatokrit blieb bei Asthmatikern nach Euphyllin, Cordalin und DHT gleich.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE BEI ASTHMA BRONCHIALE

Die Untersuchungen nach Cordalin und DHT zeigen beim Asthmiker im Vergleich zu den Ergebnissen bei Normalpersonen keine wesentlichen Unterschiede, wenn man die Ergebnisse der Mittelwertberechnung zugrunde legt. Die Blutmengenabnahme beim Asthmiker war zwar nach Cordalininjektion etwas geringer als beim Gesunden (8,2 % gegenüber 13,6 % beim Gesunden). Aus dieser Differenz ist aber kein entscheidender Schluß zu ziehen. Nach 0,256 DHT änderte sich sowohl beim Gesunden wie beim Asthmiker die Blutmenge nicht.

Nach Euphyllin zeigte sich beim Asthma-Patienten im Gegensatz zu den bereits beschriebenen Patientengruppen ein anderes Verhalten. Während nach Euphyllin bei Dekompensierten und Kreislaufnormalen die aktive Blutmenge signifikant abnahm, nahm sie bei Asthmatikern zu.

Am deutlichsten war diese Zunahme 10 bis 12 Minuten nach Injektion. Bei Beobachtungen zu späteren Zeitpunkten nach Euphyllin-Injektion konnten solche Zunahmen nur vereinzelt ver-

zeichnet werden. Auch klinisch ist beim Asthma Euphyllin dem Cordalin eindeutig überlegen. Vergleichende experimentelle Untersuchungen zeigten die Überlegenheit des Euphyllins über Cordalin in der Wirkung auf die Atmung.

RAESTRUP u.Mitarb.⁽¹²⁸⁾ verglichen die Atemvolumina Herzgesunder nach Euphyllin und Cordalin und fanden nach 0,48 Euphyllin i.v. eine starke, lang anhaltende Atemsteigerung. Cordalin wirkte in der gleichen Richtung, aber wesentlich geringer. Bei Gesunden mit Dromoran- oder Morphin-bedingter Atemdepression nahm nach Euphyllin das Atemvolumen erheblich stärker zu als nach Cordalin. (BECKER u.Mitarb.⁽⁹⁾), MARAIS u.Mitarb.⁽¹⁰⁶⁾ fanden auch beim Cheyne-Stoke'schen Atemtypus nach 0,48 Euphyllin i.m. eine Zunahme des Atemvolumens. GREENE u.Mitarb.⁽⁵²⁾ beobachteten 15 Minuten nach intravenöser Injektion von 0,48 Euphyllin eine erhebliche Zunahme der Vitalkapazität bei Bronchial-Asthmatikern im Anfall, die mit der subjektiven Besserung parallel geht. Pulmonalarteriendruck-Messungen liegen nach Euphyllin nur bei Gesunden und Dekompensierten vor. HOWARTH u.Mitarb.⁽⁸³⁾ fanden bei beiden eine Abnahme des Pulmonalarteriendruckes nach Euphyllin. WERKÖ u.Mitarb.⁽¹⁷²⁾ erhielten ähnliche Befunde bei kompensierten und dekompensierten Hypertonikern nach Deriphyllin. Über die günstige klinische Wirkung des Euphyllins und anderer Lösungsvermittlertheophylline beim Asthma bronchiale liegen zahlreiche Beobachtungen in der Literatur vor (SOLLMANN⁽¹⁶³⁾, NATHANSON u.Mitarb.⁽¹¹⁷⁾, CARR⁽¹⁸⁾, LAMSON u.Mitarb.⁽⁹⁶⁾, RISCHAWY⁽¹³¹⁾, MARAIS u.Mitarb.⁽¹⁰⁶⁾, VOGL⁽¹⁷⁰⁾). Entsprechende Beobachtungen für Cordalin fehlen. Der Lösungsvermittler des Euphyllins soll bei der günstigen Wirkung auf das Asthma bronchiale eine wesentliche Rolle spielen. Klinische Beobachtungen und Tierversuche mit Aethylendiamin (ohne Theophyllin) sprechen dafür, daß der Lösungsvermittler die Atemwirkung des Theophyllins unterstützt (BARBOUR u.Mitarb.⁽⁶⁾, VAN HERSWINGHELS⁽⁷²⁾, MARAIS u.Mitarb.⁽¹⁰⁶⁾, SCHMID u.Mitarb.⁽¹⁴⁶⁾). Ein eindeutiger Unterschied zwischen Lösungsvermittler-Theophyllin (Euphyllin) und alkyl-substituiertem Purinkörper (Cordalin) in seiner Wirkung auf die aktive Blutmenge beim Asthma kann nicht als zufällig betrachtet werden. Es ist anzunehmen, daß dieser Unterschied im Zusammenhang mit der verschiedenen Wirkung der beiden Körperklassen auf den Bronchialspasmus steht,

was ja auch der Erfahrung am Krankenbett entspricht.

Die Ergebnisse der Untersuchungen von ZISSLER und ZISSLER⁽²⁰⁷⁾ bei Pneumonie und Bronchitis-Patienten legen es nahe eine Ablagerung von Blut in den entzündeten Lungenbezirken außerhalb der aktiven Zirkulation anzunehmen. Die Möglichkeit der Blutdeponierung in der Lunge wird mehrfach beschrieben (V.HAYEK⁽⁶⁶⁾, MERKEL⁽¹¹⁰⁾, SJÖSTRAND⁽¹⁵⁷⁾, PFEIFER⁽¹²⁶⁾).

Die das Asthma bronchiale begleitende Entzündung des Bronchialsystems läßt es möglich erscheinen, daß bei dieser Krankheit eine Blutspeicherung in der Lunge stattfindet. Eine Entspeicherung dieser Lungendepots wäre beim Asthma bronchiale von vorteilhafter Wirkung für die Atmung. Die respiratorische Oberfläche würde hierdurch vergrößert und der diffusive Gasaustausch erleichtert.

Eine solche Entspeicherung scheint durch die Blutmengenbefunde nach Euphyllin beim Asthma bronchiale nicht ausgeschlossen. Auch die Beobachtungen, bei denen die Blutmenge unverändert bleibt, haben insofern Bedeutung, als sie sich von den Beobachtungen an Dekompensierten und Gesunden unterscheiden, bei denen eine Speicherung von vorher in der aktiven Zirkulation befindlichem Blut angenommen wurde.

Subjektive Besserung der Atemnot gaben alle Patienten bereits kurze Zeit nach Euphyllin-Injektion an. Nach Cordalin und DHT fehlten solche Angaben.

8 Untersuchungen mit Euphyllin konnten im akuten Anfall (120, 122, 127) oder im Status asthmaticus (123, 126, 128, 129, 130) durchgeführt werden. Bei 5 dieser Untersuchungen nahm die Blutmenge deutlich zu (120, 122, 123, 128, 130), bei den übrigen war sie unverändert.

Die von GREENE u. Mitarb.⁽⁵²⁾ beobachtete Abnahme des Venendrucks beim Asthmatiker nach Euphyllin konnte auch bei oben aufgeführten Untersuchungen festgestellt werden. Die Venendruckabnahme scheint beim Asthma bronchiale andere Ursachen zu haben als bei Plusdekompensation. Während beim Plusdekompensierten die Venendruckabnahme mit der Blutmengenverminderung nach Euphyllin in Zusammenhang gebracht werden kann, entfällt beim Asthma bronchiale ein solcher Erklärungsversuch. Im letzten

Falle muß berücksichtigt werden, daß auch eine gestörte Atemmechanik zur Venendruckerhöhung führen kann (HEINRICH u. Mitarb.⁽⁷⁰⁾, GREENE u. Mitarb.⁽⁵²⁾). Die nach Euphyllin gefundene Zunahme der Vitalkapazität (GREENE⁽⁵²⁾) und die damit verbundene Besserung der Atmung wird in erster Linie für die hier beobachtete Venendrucksenkung verantwortlich sein.

T a b e l l e I V

Ergebnisse nach Euphyllin, Cordalin u. DHT
bei Asthma bronchiale

	Zahl der Fälle	Zeit- diff. zw. Inj. und B+M in min.	Hkt.	aktive Blutmenge/ml	aktive Blutmenge/ kg/m	Veren- druck- mm/H ₂ O	Kreis- lauf- zeit/ sec.
1	9	8-20	49,9	2321 4622 2301	39,6 80,9 41,3	51,1	14,7
			49,8	2453 4872 2419	41,9 84,3 42,4	34,4	14,1
2	4	36-48	48,3	2329 4451 2122	38,8 75,0 36,2	47,4	17,6
			49,4	2397 4689 2292	40,1 79,1 39,0	25	18,3
3	15	8-48	49,5	2324 4575 2251	39,4 78,7 39,1	50	15,7
			49,7	2436 4816 2380	41,4 82,6 41,2	31,5	15,4
4	5	9-19	44,0	2466 4435 1969	43,2 77,2 34,0	59	14,2
			44,0	2256 4070 1814	39,9 71,2 31,3	36	12,6
5	5	8-22	46,0	2538 4739 2201	41,6 77,3 35,7	41	14,0
			46,0	2428 4529 2101	39,9 74,3 34,4	41	13,6

Patienten mit Asthma bronchiale:

Zu 1:

Fall 119-127
vor und nach Euphyllin 0,24 i.v.

Zu 2:

Fall 128-131
vor und nach Euphyllin 0,24 i.v.

Zu 3:

Fall 119-131
vor und nach Euphyllin 0,24 i.v.

Zu 4:

Fall 132-136
vor und nach Cordalin 0,22 i.v.

Zu 5:

Fall 137-141
vor und nach DHT 0,256 i.v.

Zu Tabelle IV

No.	Name Geburts- datum	Gewicht kg	Größe cm	Diagnose	Tag der Unter- suchung	Urt- zeit	Medikament Dosis	aktive Plasma-, Blut-, Ery- menge/ml	aktive Plasma-, Blut-, Ery- menge/kg.kl.	Hämatokrit Venenkapill.	Venen- Druck mm/H ₂ O	Kreis- lauf- zeit see	Zeitdiff. zwischen 1. und 2. Blut- nach 10 min.	HR/mm/Hg vor, 15', 3', nach 10 min.	Pulse vor, 15', 3', nach 10 min.
119	DF m	50	153	Asthma bronchiale	31.6. 55	1157 1227 1235	Euphyllin 0,24 i.v.	2653 54,6 2613 2633 50,2 2434	35,6 48,2 32,6 33,2 63,6 30,4	47,6 47,6	0 - 20	15 13	6	110/80 115/85 115/80 115/90	84 92 88 88
120	LE m	64,9	170	Asthma bronchiale	24.10. 55	1256 1310 1310	Euphyllin 0,24 i.v.	2927 4966 2199 3072 5418 2716	42,6 76,8 33,2 47,3 83,5 36,2	43,3 43,3	150 130	10 10	10	135/80 140/95 135/100 135/100	84 92 84 84
121	KE m	70	169	Asthma bronchiale	29.11. 55	1212 1252 1252	Euphyllin 0,24 i.v.	2260 4420 2160 2344 4577 2243	32,2 63,1 30,9 33,4 65,4 32,0	48,9 48,9	75 75	14 15	10	140/110 145/110 145/110 140/110	84 76 72 72
122	JT m	61,5	174	Asthma bronchiale	10.10. 55	923 933 919	Euphyllin 0,24 i.v.	2270 4749 2473 2624 5552 2392	35,2 73,6 38,4 31,1 60,2 44,9	52,2 51,2	30 30	16 16	11	90/70 90/70 90/70 95/65	60 56 56 60
123	PG m	60	170	Asthma bronchiale	19.11. 55	870 922 922	Euphyllin 0,24 i.v.	2376 1622 3226 2616 3232 2616	45,2 70,4 36,2 43,0 86,0 43,0	26,2 50,0	10 25	17 18	12	115/85 115/80 120/90 115/80	76 72 72 76
124	HA w	60	160	Asthma bronchiale	7.3. 56	1620 1590 1614	Euphyllin 0,24 i.v.	2409 4333 1944 2536 4561 2008	43,6 78,8 35,0 46,1 83,6 36,5	44,4 44,4	45 45	17 16	18	160/95 150/45 155/100 160/100	100 104 100 100
125	3P m	43	156	Asthma bronchiale	2.3. 56	1559 1528 1610	Euphyllin 0,24 i.v.	1766 4445 4579 1923 4807 2584	41,5 103,6 52,1 14,7 111,7 37,0	60,0 60,0	75 30	16 14	19	140/100 140/100 145/105 145/105	96 108 108 104
126	PA w	41	160	Asthma bronchiale	22.3. 55	1412 1412 1412	Euphyllin 0,24 i.v.	1552 3247 1695 1536 3453 1923	34,5 72,1 37,6 31,1 60,8 42,7	52,2 55,6	20 - 10	13 15	20	120/80 115/80 120/80 120/80	84 88 88 92
127	JF m	60	164	Asthma bronchiale	11.4. 56	1755 1692 1692	Euphyllin 0,24 i.v.	2610 5337 2727 2740 5141 2401	52,2 106,7 54,5 54,8 102,8 48,0	51,1 46,7	15 5	15 10	20	120/90 120/90 117/96 117/96	60 90 90 72
128	EG m	70	168	Asthma bronchiale	11.4. 56	1412 1412 1412	Euphyllin 0,24 i.v.	3062 5573 2451 3256 5856 2650	42,5 70,5 34,6 44,9 80,8 35,9	44,4 44,4	20 - 5	17 23	16	140/110 135/105 135/105 135/110	76 72 72 72
129	PA w	60	160	Asthma bronchiale	4.7. 56	1625 1612 1612	Euphyllin 0,24 i.v.	1604 3433 1931 1660 3555 1895	35,6 76,3 40,7 36,9 78,8 41,9	53,3 53,3	70 45	21 16	37	140/110 130/110 130/110 145/110	100 84 80 84

Zu Tabelle IV

130	WB	w	55	Asthma bronchiale	16.5. 56	15 755 830	Rubryllin 0,24 i.v.	1954	3908	1954	35,5	71,0	35,5	50,0	90	18	37	125/90 110/90 135/80 84	80
		30 J	157					2124	4248	2124	38,6	77,2	38,6	50,0	50	17			
131	KK	m	64	Asthma bronchiale	26.6. 56	730 757 845	Rubryllin 0,24 i.v.	2676	4919	2243	41,7	76,8	35,1	45,6	10	15	48	130/70 120/70 125/70 130/70	72
		59 J	168					2548	5096	2548	39,9	79,8	39,9	50,0	10	15			
132	WD	m	55	Asthma bronchiale	27.8. 55	825 850 859	Oordalin 0,22 i.v.	2198	4301	2102	39,9	78,1	38,2	48,9	80	12	9	130/70 130/70 115/65 125/65	112
		65 J	163					2438	4771	2333	44,3	86,7	42,4	48,9	60	12			
133	SM	m	57	Asthma bronchiale	20.1. 56	752 821 836	Oordalin 0,22 i.v.	2860	5257	2397	50,2	92,2	42,0	45,6	60	17	15	120/90 120/80 120/80 125/85	100
		34 J	170					2100	3860	1760	37,8	68,7	30,9	45,6	40	14			
134	BS	m	71	Asthma bronchiale	6.12. 55	845 848 890	Oordalin 0,22 i.v.	2252	4504	2252	31,7	63,4	31,7	50,0	70	17	15	125/80 120/80 125/85 120/85	84
		37 J	187					2178	4356	2178	30,7	61,4	30,7	50,0	40	12			
135	FM	m	62	Asthma bronchiale	8.2. 56	755 742 857	Oordalin 0,22 i.v.	2798	4653	1865	45,1	76,1	31,0	40,0	10	12	15	135/90 135/90 125/80 125/80	64
		52 J	178					2430	4050	1620	39,2	65,4	26,2	40,0	0	12			
136	GA	w	45	Asthma bronchiale	9.2. 56	759 855 914	Oordalin 0,22 i.v.	2222	3450	1228	49,0	76,3	27,3	35,6	75	13	19	115/85 115/85 110/80 115/85	60
		48 J	160					2134	3314	1180	47,4	73,6	26,2	35,6	40	13			
137	LA	m	56	Asthma bronchiale ess. Hypertonie	28.9. 55	1045 1210 1218	DHT 0,256 i.v.	2336	4120	1784	41,7	73,5	31,8	43,3	30	13	8	230/160 225/155 200/150 200/145	84
		61 J	170					2414	4257	1843	43,1	76,0	32,9	43,3	50	12			
138	SH	m	63,7	Asthma bronchiale	6.10. 55	1107 1216 1216	DHT 0,256 i.v.	2542	5443	2901	39,9	85,5	45,6	53,3	65	20	9	120/85 120/85 120/85 115/85	64
		22 J	173					2348	5028	2680	36,9	79,0	42,1	53,3	55	18			
139	SH	w	48,9	Asthma bronchiale	10.10. 55	1020 1048 1058	DHT 0,256 i.v.	2172	3993	1821	44,3	81,5	37,2	45,6	40	7	10	125/90 115/90 125/90 125/90	96
		15 J	165					2154	3960	1806	43,9	80,9	37,0	45,6	40	9			
140	FM	m	62	Asthma bronchiale	21.1. 56	851 850 908	DHT 0,256 i.v.	2804	4589	1785	45,3	74,1	28,8	38,9	20	15	15	130/90 130/90 130/90 130/90	68
		52 J	178					2568	4203	1635	41,4	68,1	26,7	38,9	20	15			
141	XG	m	77	Asthma bronchiale	13.1. 56	850 850 912	DHT 0,256 i.v.	2836	5550	2714	36,8	72,1	35,3	48,9	50	15	22	125/75 130/80 130/80 125/80	72
		66 J	170					2656	5198	2542	34,5	67,6	33,1	48,9	40	14			

ERGEBNISSE BEI KREISLAUFGESUNDEN

Bei einer Gruppe von 28 Kreislaufgesunden (20 männliche, 8 weibliche) wurde das Verhalten der gemessenen Kreislaufgrößen vor und nach intravenöser Injektion von Euphyllin, Cordalin und DHT in verschiedener Dosierung untersucht. Das Alter der Untersuchten lag zwischen 30 und 65 Jahren. Der größte Teil der Probanden war zwischen 30 und 45 Jahre alt.

Im Mittel war die Blutmenge 4964 ml, 75,2 ml/kg.

Der Venendruck wurde zwischen 20 und 90 mm/H₂O gemessen. (Mittelwert 56 mm/H₂O). Die Kreislaufzeit betrug im Mittel 15,2 Sekunden. Blutdruck und Pulsfrequenz lagen im Bereich der Norm.

14 Patienten hatten eine Erkrankung des oberen Magen-Darm-Traktes (35, 37, 38, 40, 41, 43, 45, 46, 51, 55, 57, 59, 60, 61), zwei (47, 52) eine Infektionskrankheit überstanden. Zwei Versuchspersonen wurden wegen Ischialgie behandelt (39, 49). 5 Patienten wurden wegen verschiedener vegetativer Störungen leichteren Grades beobachtet oder behandelt (36, 42, 48, 56, 58). Eine leichte Hepatopathie lag bei Beobachtung 44 und eine chron. Cholecystopathie bei Beobachtung 54 vor. Bei den übrigen Patienten war eine euthyreote Struma (53), eine inaktive Lungentbc (50) und eine primär chron. Polyarthrititis (62) der Grund des Klinikaufenthaltes.

Die Nierenfunktion der Untersuchten war normal, wie sich aus dem Urinbefund, der Ausscheidung, dem Konzentrations- und Verdünnungsvermögen und in besonders gelagerten Fällen aus der Kreatinin-Clearance und der Phenolrot-Ausscheidung ergab. Die Patienten hatten mindestens in den letzten 48 Stunden vor der Untersuchung keine Herz- oder Kreislauf-aktiven Pharmaka verabfolgt bekommen.

a) Euphyllin

6 Fälle (35-40) erhielten Euphyllin 0,24. 12 bis 20 Minuten nach Injektion ergab sich eine mittlere Abnahme der Blutmenge von 479 ml. Die Verminderung lag zwischen 352 und 885 ml, bei einer Beobachtung (38) blieb die Blutmenge unverändert. Der Venendruck nahm bei 4 Beobachtungen (35, 37, 38, 39) zwischen 15 und 30 mm/H₂O ab, bei 2 Beobachtungen (36, 40) änderte er sich nicht. Der Umfang der Venendrucksenkung und der Blutmengenverminderung waren unabhängig voneinander. Bei 3 Fällen (35, 37, 39) verkürzte sich die Kreislaufzeit um 2 Sekunden, bei dreien (36, 38, 40) blieb sie unverändert, darunter ein Fall (38) mit unveränderter Blutmenge.

Vor der Untersuchung betrug der RR im Mittel 123/84 und die Pulsfrequenz 69. Während der ersten 10 Minuten nach der Euphyllin-Injektion veränderte sich der Blutdruck im Mittel nicht (123/86), die Pulsfrequenz nahm dagegen um 4 Schläge pro Minute zu (auf 73 im Mittel).

Bei 4 Patienten (41-44) wurde die Euphyllindosis gegenüber der in der eben besprochenen Gruppe angewandten Menge verdoppelt. Der Zeitpunkt der Zweituntersuchung blieb ungefähr der gleiche und wurde nicht später als 20 Minuten nach Injektion gewählt. Bei allen 4 Fällen (41-44) nahm die Blutmenge um 621 ml ab, also noch etwas mehr wie nach Injektion von 0,24 Euphyllin. Die durchschnittliche Verkürzung der Kreislaufzeit betrug 8 Sekunden, die Abnahme des Venendruckes 10 mm/H₂O.

Die systolischen Druckwerte veränderten sich nicht; dagegen fand sich 10 Minuten nach Injektion ein leichter Anstieg des diastolischen Druckes von durchschnittlich 86 auf 91 mm/Hg. Auch die Pulsfrequenz zeigte eine Zunahme, die, wie schon erwähnt, auch bei Injektion von 0,24 Euphyllin in geringem Maße zu erkennen war und bei der größeren Dosis von 0,48 7 Schläge pro Minute betrug.

b) Cordalin

4 Patienten (45 bis 48) wurden 9 bzw. 10 Minuten nach i.v. Injektion von 0,22 Cordalin untersucht. Die mittlere Abnahme der aktiven Blutmenge betrug 694 ml und schwankte größenordnungsmäßig zwischen 452 ml (geringste Abnahme) und 820 ml (größte Abnahme). Im Gegensatz zu den Ergebnissen nach Euphyllin, die immerhin in der Hälfte der Fälle schon nach der geringeren Dosis von 0,24 eine Kreislaufzeitverkürzung aufwiesen, änderte sich nach Injektion von Cordalin die Kreislaufzeit nicht. Die mittlere Abnahme des Venendruckes betrug 11 mm/H₂O.

Die Mittelwerte für Blutdruck vor Injektion 121/83 mm/Hg, nach Injektion 125/85 mm/Hg zeigten ebenso wie die für Pulsfrequenz vor Injektion 68, nach Injektion 67 Schläge in der Minute, völlig identische Resultate. Der Pulsfrequenzanstieg, der nach Euphyllininjektion gefunden wurde, fehlte nach Cordalin.

Parallel den Untersuchungen mit doppelter Euphyllindosis (0,48) wurden auch 5 Untersuchungen (49 bis 53) bei entsprechend höher gewählter Cordalindosis 0,44 statt 0,22 durchgeführt. Die Zweituntersuchungen wurden in einer Zeitspanne von 8-18 Minuten nach Injektion gemacht.

Die Blutmenge nahm im Durchschnitt um 772 ml ab und übertraf damit die Ergebnisse nach 0,22 Cordalin in ähnlicher Weise, wie dies nach 0,24 und 0,48 Euphyllingaben beobachtet werden konnte.

Während nach 0,22 Cordalin keine Kreislaufzeitverkürzung beobachtet werden konnte, trat in 3 Fällen (49, 50, 53) nach 0,44 Cordalin eine Verkürzung ein. Die mittlere Abnahme des Venendruckes errechnete sich für die Fälle mit 0,22 Cordalin auf 11 mm/H₂O, für die Fälle mit doppelter Dosis auf 13 mm/H₂O.

Die Mittelwerte für den Blutdruck vor und nach Injektion (134/89; 132/89) zeigten in gleicher Weise wie die Werte für die Pulsfrequenz (77; 78) Schläge pro Minute, keine Änderung und lassen so gegenüber den Resultaten nach Euphyllininjektion (eindeutiger Pulsfrequenzanstieg) einen nicht ganz zu vernachlässigenden Unterschied erkennen.

c) DHT

5 Beobachtungen (54 bis 58) 12 bis 22 Minuten nach 0,256 DHT i.v. ergaben keine signifikanten Änderungen der bestimmten Kreislaufgrößen. Nur bei einer Beobachtung (54) nahm die Blutmenge um 394 ml ab. Der mittlere Blutdruck war vor der Untersuchung 125/83, nachher 124/83 mm/Hg. Die Pulsfrequenz war vorher 65, nachher 67 Schläge/min.

4 Patienten (59 bis 62), die 0,512 DHT i.v. erhalten hatten, zeigten bei einer Untersuchung 10-20 Minuten nach Injektion eine Abnahme der Blutmenge, die im Durchschnitt 453 ml betrug, also größenordnungsmäßig weit unter den Werten lagen, die nach entsprechender Dosis von Euphyllin bzw. Cordalin beobachtet wurden. In 2 Fällen (59, 61) verkürzte sich die Kreislaufzeit, in 2 Fällen (60, 62) blieb sie gleich.

Weder nach Euphyllin noch nach Cordalin und DHT wurde beim Kreislaufnormalen eine Änderung des Hämatokrits beobachtet.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE
BEI KREISLAUFGESUNDEN

Bereits kurze Zeit nach 0,24 Euphyllin sowie 0,22 Cordalin i.v. zeigte sich beim Kreislaufnormalen eine erhebliche Abnahme der Blutmenge, deren Umfang ähnlich der beim Dekompensierten ist. Beim Normalen nimmt die Blutmenge um 9,8 % nach Euphyllin, nach Cordalin um 13,6 % der Ausgangs-Blutmenge ab. Beim Dekompensierten sind es nach Euphyllin 8,40 %, nach Cordalin 13,6 %.

Die mittlere Abnahme nach Euphyllin 0,24 betrug 9,8 % der Ausgangsblutmenge, die nach Euphyllin 0,48 = 11,8 %. Nach 0,22 Cordalin nahm die Blutmenge um 13,6 % ab, nach der doppelten Dosis um 14,4 %. Soweit man aufgrund der angestellten Untersuchungen sagen darf, scheinen sich beide Substanzen nicht erheblich in ihrer Wirkungsintensität auf die aktive Blutmenge zu unterscheiden.

Das Verhalten der Blutmenge nach 0,256 DHT und nach Ver-

doppelung der Dosis läßt den Schlag zu, daß DHT ähnliche Wirkungsweise hat wie die beiden anderen geprüften Substanzen, jedoch die üblichen therapeutischen Dosen zu niedrig gewählt sind.

Auch beim Kreislaufgesunden kann man für die Blutmengenverminderung nach Theophyllin-Derivaten nicht allein die vermehrte Diurese verantwortlich machen. Es fehlte die hierbei zu erwartende Hämokonzentration.

Im Gegensatz zum Verhalten der Blutmenge war beim Kreislaufnormalen die Verkürzung der Kreislaufzeit nicht so ausgeprägt wie beim Dekompensierten. In Bezug auf den Kreislaufquotienten (WOLLHEIM und LANGE⁽¹⁹⁸⁾) ergibt sich beim Kreislaufgesunden nach Euphyllin und Cordalin ein ähnliches Bild wie nach Digipurat.

Die Abnahme der Blutmenge bei gleichbleibender oder nur geringer Verkürzung der Kreislaufzeit deutet auf eine Abnahme des Herzminutenvolumens hin. Erwähnt werden muß jedoch, daß bei üblicher Dosierung (0,22) nach Cordalin keine so eindeutige Kreislaufzeitverkürzung resultierte. Das würde eine größere Abnahme des Herzminutenvolumens nach Cordalin- als nach Euphyllin-injektionen bedeuten. Dieser Unterschied war bei der höheren Dosierung (0,44) nicht mehr festzustellen.

HOWARTH, MC MICHAEL und SHARPEY-SCHAFER⁽⁸³⁾ beobachteten mittels Herzkatheter beim Gesunden einen Anstieg des Herzminutenvolumens innerhalb der ersten 10 Minuten nach Injektion von 0,48 Euphyllin i.v., der dann in eine Abnahme auf Werte unterhalb des Ausgangswertes überging. Nach Deriphyllin konstatierte WEZLER⁽¹⁷³⁾ mit der Methode WEZLER/BÜGER beim Normalen ein ähnliches Verhalten des Herzminutenvolumens.

SCHIMMLER⁽¹⁴³⁾ dagegen fand mit der gleichen Methodik nach Euphyllin 0,12 i.v. beim Gesunden in den ersten 10 Minuten nach Injektion eine Abnahme, dann eine geringe Zunahme des Herzminutenvolumens. Diesen Befunden stehen allerdings diejenigen anderer Untersucher gegenüber, die nach Purinderivaten (Euphyllin 0,48, Deriphyllin 0,2) beim Gesunden mit der Grollmann'schen Methode keine Änderung des Minutenvolumens sahen (MARAIS und MC MICHAEL⁽¹⁰⁶⁾, BERSEUS⁽¹⁰⁾).

Im Gegensatz zum Dekompensierten war die Senkung des Venen-

drucks beim Gesunden nach Euphyllin und Cordalin nicht erheblich. Dies wurde für Euphyllin bereits von GREENE u.Mitarb.⁽⁵²⁾ beobachtet.

Das Verhalten des Blutdrucks der vorliegenden Untersuchungsreihe entsprach anderen Beobachtungen, die nach Euphyllin individuelles Verhalten, im ganzen aber keine wesentliche Änderung feststellten (WERKÖ u.Mitarb.⁽¹⁷²⁾). Ähnliches gilt für Cordalin (LÜHR⁽¹⁰¹⁾).

Auch andere Untersucher stellten entweder keine Änderung der Pulsfrequenz oder nur eine kurzfristige Zunahme derselben fest (MARAIS u.Mitarb.⁽¹⁰⁶⁾, WERKÖ u.Mitarb.⁽¹⁷²⁾).

Auf die verschiedene Wirkung von Euphyllin und Cordalin hinsichtlich der Pulsfrequenz wurde bereits in den Ergebnissen hingewiesen.

Am wachen Carotisschlingenhund fanden SCHMID, BUBNOFF und TAUGNER⁽¹⁴⁶⁾ für die drei geprüften Substanzen ein bestimmtes Dosierungsverhältnis zur Erzielung gleicher Kreislauffeffekte. Euphyllin : Cordalin : DHT = 1 : 2-3 : 6-8. In ihrer Wirkung auf die aktive Blutmenge jedoch kann man Euphyllin und Cordalin als ungefähr gleichwertig betrachten, DHT dagegen wirkt schwächer als die ersten beiden.

Tabelle V

Ergebnisse nach Euphyllin, Cordalin u. DHT
bei Kreislaufgesunden

	Zahl der Fälle	Zeit- diff. zw. Inj. und B+M in min.	HKT	aktive Plasma-, Blut-, Erymenge/ml/kg	aktive Plasma-, Blut-, Erymenge/ml	Venen- druck/ mm/H ₂ O	Kreis- lauf- zeit/ sec.
1	6	12-20	47,1	2541 4808 2267	39,3 74,1 34,8	62,5	14,8
			47,1	2287 4329 2042	35,4 66,9 31,5	45,8	13,8
2	4	17-19	44,9	2912 5279 2367	40,3 73,2 32,9	57,5	23,8
			44,9	2569 4658 2089	35,6 64,5 28,9	47,5	15,8
3	4	8-10	45,8	2775 5114 2339	43,0 79,4 36,4	47,5	15
			45,8	2396 4419 2023	37,0 68,4 31,4	36,3	13
4	5	8-18	47,1	2807 5369 2562	40,9 77,7 36,8	41	12,4
			47,1	2396 4597 2201	34,9 66,6 31,7	27,6	11,8
5	5	12-22	44,7	2496 4564 2068	41,1 74,1 35,0	72	13,8
			44,7	2474 4522 2048	40,9 73,8 32,9	72	13,8
6	4	10-20	41,4	2743 4673 1930	44,2 75,4 31,2	52,5	14,5
			41,4	2477 4220 1743	40,1 68,6 28,5	47,5	13,5

Zu 1:

Fall 35-40
vor und nach Euphyllin 0,24 i.v.

Zu 2:

Fall 41-44
vor und nach Euphyllin 0,48 i.v.

Zu 3:

Fall 45-48
vor und nach Cordalin 0,22 i.v.

Zu 4:

Fall 49-53
vor und nach Cordalin 0,44 i.v.

Zu 5:

Fall 54-58
vor und nach DHT 0,256 i.v.

Zu 6:

Fall 59-62
vor und nach DHT 0,512 i.v.

Zu Tabelle V

No.	Name Geschlecht Alter	Ge- wicht kg Größe cm	Diagnose	Tag der Unter- suchung	Un- ter- zeit	Medikament Dosis	aktive Plasma-, Blut-, Ery- menge/ml	aktive Plasma-, Blut-, Ery- menge/kg/ml	Hämatokrit venöse Kapill. mm/H ₂ O	Venen- druck mm/H ₂ O	Kreis- lauf- zeit in j.u.B.H. sec	Zeitdiff. zwischen inj.u.B.H. in Min.	Rz/mg vor, 3,9 u. 15, nach inj.	Pule vor, 3,9 u. 15, nach inj.
35	SG m	62,5 178	Zustand nach Gastritis	27.1. 56	03 43 55	Euphyllin 0,24 i.v.	2466 4830 2362 2276 4004 1778	39,5 77,3 37,8 36,4 71,2 34,8	40,9 47,8 48,9 47,8	80 62	17 15	12	120/80 140/90 130/90 130/90 64	64 68 68 64
36	WK w	60,5 159	vegetative Dystonie, leichte Hyperthyreose	26.1. 56	04 91 90	Euphyllin 0,24 i.v.	2608 4691 2083 2176 3914 1738	43,1 77,5 34,4 35,9 64,6 28,7	44,4 43,3 44,4 43,3	50 50	13 13	14	120/90 120/90 120/80 120/80 72 80 76 76	72 80 76 76
37	BA m	75,2 172	Zustand nach Ulcerus duodeni	24.1. 56	20 93 106	Euphyllin 0,24 i.v.	3016 5782 2764 2556 4897 2341	40,1 76,9 36,8 34,3 65,5 31,2	47,8 46,7 47,8 46,7	45 20	22 20	15	125/85 105/80 105/80 110/80 68 64 64 64	68 64 64 64
38	SH w	63,5 160	Zustand nach Gastritis	24.1. 56	00 85 91	Euphyllin 0,24 i.v.	2070 3805 1735 1534 3799 1705	32,6 59,9 27,3 32,0 58,8 26,8	45,6 45,6 45,6 46,7	75 45	8 8	15	120/80 125/90 125/90 120/90 76 96 88 80	76 96 88 80
39	PJ m	72 175	Ischialgie	28.1. 56	08 90 106	Euphyllin 0,24 i.v.	2624 5027 2403 2404 4605 2201	37,0 70,4 33,4 33,9 64,5 30,6	47,8 47,8	70 50	12 11	16	140/80 140/90 140/90 150/90 80 86 84 80	80 86 84 80
40	LZ m	57 160	Zustand nach Nar. epistaxis Dys... Ulcerus duod.	21.1. 56	01 80 91	Euphyllin 0,24 i.v.	2468 4716 2254 2278 4364 2086	43,2 82,7 39,5 39,9 76,5 36,6	47,8 47,8	55 50	17 17	20	110/80 110/80 115/80 115/80 55 56 56 56	55 56 56 56
41	WA m	73,5 171	Nar. epistaxis Dys... Ulcerus duod.	15.3. 56	55 72 82	Euphyllin 0,48 i.v.	2552 5104 2552 2234 4468 334	34,8 69,6 34,8 30,4 60,8 30,4	50,0 50,0	45 30	12 13	17	145/100 130/90 130/90 135/95 80 88 84 80	80 88 88 84 80
42	DS w	62 174	Orthostatus. -ndrom	23.2. 56	32 80 96	Euphyllin 0,48 i.v.	2500 4496 1996 2188 3935 1747	40,3 72,5 32,2 35,3 63,5 28,2	44,4 44,4	70 55	15 14	18	120/80 120/85 120/85 120/80 64 72 72 64	64 72 72 64
43	LL m	77 171	Zustand nach intest. Bltg.	2.2. 56	83 91 90	Euphyllin 0,48 i.v.	3342 5782 2440 3028 5239 2211	43,4 75,1 31,7 39,3 68,0 28,7	42,2 42,2	30 20	17 14	19	120/80 120/90 130/80 115/80 72 76 72 72	72 76 72 72
44	LA m	76 160	Chronische Hepatopathie	1.3. 56	58 76 87	Euphyllin 0,48 i.v.	3252 5735 2483 2628 4588 2160	42,7 75,4 32,7 37,2 55,0 28,4	43,3 43,2	85 85	50 25	19	125/90 125/100 122/100 125/90 60 72 56 80	60 72 56 80

Zn Tabelle V

45	WA m 55 J	70,8 171	Zustand nach Ulcus duodeni	30,8 55	16,1 16,8 16,8	Dordalin 0,22 i.v.	2672 5344 2672 2446 4892 2446	37,7 75,4 37,7 34,5 69,0 34,5	50,0 50,0	65 50	12 12	8 8	145/105 145/105 160/110	84 86 80
46	RE w 45 J	66,5 165	Zur Beob.wegen Kard.-aer- tuberkulose.	29,8 55	14,5 15,4	Dordalin 0,22 i.v.	2976 5149 2173 2538 4391 1853	44,7 77,3 32,6 38,2 66,0 27,8	42,2 42,2	75 70	12 12	9 12	125/75 130/80 130/80 155/80	72 72 60 60
47	RE m 65 J	64,8 174	Zustand nach Virchow-Erkrankung	22,12 55	8,27 9,56	Dordalin 0,22 i.v.	3122 5301 2179 2681 4552 1871	48,1 81,7 33,6 41,0 69,8 28,8	41,1 41,1	25 15	14 14	9 9	100/80 100/80 100/75 105/80	60 60 64 60
48	EW m 52 J	56 172	Hyperthyreose	21,12 55	10,4 10,6 10,6	Dordalin 0,22 i.v.	2330 4660 2330 1920 3840 1920	41,6 85,2 41,6 34,3 68,6 34,3	50,0 50,0	25 10	14 14	10 10	110/80 110/80 115/80 120/80	64 60 60 64
49	IK m 48 J	73 170	Spondylitis deformans der LWS	21,12 55	9,35 9,43	Dordalin 0,44 i.v.	3116 5969 2853 2762 5282 2520	42,6 81,7 39,1 37,4 72,4 35,0	47,8 47,8	20 10	15 13	8 8	130/80 120/90 120/80 130/80	68 68 64 68
50	EK m 41 J	61 172	Ischämische Spitzen-Inf.	11,12 55	7,3 8,8 8,8	Dordalin 0,44 i.v.	2512 4346 1834 2060 3564 1504	41,2 71,2 30,0 33,8 58,5 24,7	42,2 42,2	20 5	9 8		120/80 120/80 120/80 120/80	64 68 60 64
51	EH m 38 J	70 170	Zustand nach anacider Gastritis	20,12 55	9,17 10,27	Dordalin 0,44 i.v.	2933 5392 459 2176 4000 1824	41,8 77,0 35,2 31,1 57,1 26,0	45,6 45,6	50 38	12 13	10 10	130/90 130/90 130/90 130/90	84 84 80 84
52	IK m 55 J	79 174	Ischämische Durch- blutungs- störungen	28,2 56	10,2 10,2 9,2	Dordalin 0,44 i.v.	2650 6419 3569 2598 5851 3253	36,1 81,3 45,2 32,9 74,1 41,2	55,6 55,6	35 30	16 16	18 18	155/120 150/120 150/120 155/120	84 88 84 84
53	MX w 55 J	60,7 159	erthyreose Struma	22,2 56	8,0 8,1 8,1	Dordalin 0,44 i.v.	2624 4719 2095 2382 4284 1902	43,2 77,8 34,6 39,3 70,7 31,4	44,4 44,4	90 55	10 9	18 18	135/80 135/80 135/80 135/75	84 88 88 84
54	RE w 64 J	81,2 164	Cholezysto- pathie	10,2 56	9,55 10,7	DHT 0,25 i.v.	2606 4889 2283 2396 4495 2099	32,1 60,2 28,1 29,5 55,4 25,9	46,7 46,7	60 60	14 14	12 12	150/95 150/95 155/95 155/95	60 60 64 60
55	XH m 39 J	76 174	Zustand nach subacider Gastritis	14,2 56	9,30 9,5 9,5	DHT 0,25 i.v.	2876 5752 2876 2926 5852 2926	37,8 75,6 37,8 38,5 77,0 38,5	50,0 50,0	60 55	16 16	15 15	110/80 110/80 110/80 115/80	60 60 64 64
56	PL w 36 J	75 164	Hyperthyreose	29,2 56	9,8 10,3 9,9	DHT 0,25 i.v.	2366 4208 1822 2308 4071 1763	43,4 76,5 33,1 42,0 74,0 32,0	43,3 43,3	70 70	11 11	17 17	130/80 130/80 130/80 130/80	84 84 84 80

Zu Tabelle V

57	KA m 24 J	55 170	abgeheiltes Ulcus duodeni	14.2. 56	$\frac{80}{80}$ $\frac{80}{80}$ 9,2	DHT 0,256 i.v.	2586 4651 2065 2668 4798 2130	47,0 84,5 37,5 48,5 87,2 38,7	44,4 44,4	80 85	16 16	22	115/80 115/80 115/80	64 60 64
58	FR w 30 J	45 150	latente Tetanie	9.2. 56	$\frac{82}{82}$ $\frac{82}{82}$ 9,6	DHT 0,256 i.v.	2028 3319 1291 2074 3394 1320	45,1 73,8 28,7 46,2 75,6 29,4	38,9 38,9	90 90	12 12	22	115/80 115/80 115/80	60 60 64
59	GB m 19 J	58,7 178	Verdacht auf intestinale Blutung	19.12. 55	$\frac{10}{10}$ $\frac{10}{10}$ 10,0	DHT 0,512 i.v.	2460 4522 2062 2224 4088 1864	40,9 76,1 35,2 37,9 69,7 31,8	45,6 45,6	70 70	12 10	10	130/70 125/70 130/70	80 80 84
60	SL m 42 J	59,4 168	Ulcus gastricus	22.2. 59	$\frac{80}{80}$ $\frac{80}{80}$ 8,0	DHT 0,512 i.v.	2608 4428 1820 2382 4044 1662	43,9 74,4 30,5 40,1 68,1 28,0	41,1 41,1	40 40	15 15	17	115/85 115/85 120/80 120/85	64 64 64 64
61	EL m 29 J	57 178	Ulcus ventriculi	1.3. 56	$\frac{84}{84}$ $\frac{84}{84}$ 8,7	DHT 0,512 i.v.	2678 4463 1785 2410 4017 1607	47,0 78,3 31,3 42,2 70,4 28,2	40,0 40,0	50 40	17 15	17	155/80 150/80 155/80 155/80	72 76 76 68
62	RG m 44 J	72 177	Polyarthritis (prim.chron.)	21.2. 56	$\frac{82}{82}$ $\frac{82}{82}$ 9,2	DHT 0,512 i.v.	2226 5280 2054 2890 4730 1840	44,9 72,8 27,9 40,2 66,0 25,8	38,9 38,9	50 40	14 14	20	110/75 116/70 115/80 110/75	60 64 60 60

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde der Einfluß von intravenösen Gaben von Euphyllin 0,24, Cordalin 0,22 und DHT 0,256 auf die aktive Blutmenge, den Venendruck, die Kreislaufzeit, den Blutdruck und die Pulsfrequenz des Menschen untersucht. Die Untersuchungen wurden an Plusdekompensierten, Kreislaufgesunden, Patienten mit Angina pectoris mit und ohne Herzinfarkt sowie an Bronchialasthmatikern durchgeführt.

Bei 29 Plusdekompensierten, bei denen die Zweituntersuchungen zwischen 8 und 54 Minuten nach intravenöser Injektion von 0,24 Euphyllin bzw. 0,22 Cordalin angestellt wurden, konnten erhebliche Blutmengenabnahmen bei der überwiegenden Zahl der Fälle beobachtet werden. Der Venendruck nahm ab und die Kreislaufzeit wurde kürzer. Nach 0,256 DHT i.v. blieben solche Veränderungen bei den fünf mit dieser Substanz getesteten Plusdekompensierten aus.

Der Blutdruck und die Pulsfrequenz änderten sich nicht wesentlich.

Bei 34 Kreislaufgesunden zeigten sich bei gleicher Dosierung nach Euphyllin und Cordalin ebenfalls signifikante Abnahmen der aktiven Blutmenge, die nach Verdoppelung der Dosis noch erheblicher wurden. DHT zeigte erst bei einer Dosis von 0,512 i.v. einen deutlichen Einfluß auf die Blutmenge.

Die Veränderungen des Venendrucks und der Kreislaufzeit waren bei dieser Gruppe nicht so eindeutig wie bei den Plusdekompensierten. Blutdruck und Pulsfrequenz verhielten sich uneinheitlich, zeigten aber nur geringe Schwankungen.

25 Patienten, die wenige Tage bis mehrere Monate vor der Untersuchung einen Herzinfarkt mitgemacht hatten, wurden ebenfalls vor und nach Euphyllin-, Cordalin- bzw. DHT-Gaben kontrolliert. Im Gegensatz zu den beiden vorigen Gruppen wurde nach Euphyllin und Cordalin regelmäßig eine Blutmengenabnahme vermißt (geringe Abnahme bei 5 von 19 Fällen). Der Venendruck

nahm nach Euphyllin und Cordalin bei 11 von 20 Beobachtungen um 10 bis 40 mm/H₂O ab, die Kreislaufzeit wurde bei 12 dieser Fälle kürzer, bei 8 blieb sie unverändert.

Der Blutdruck blieb unverändert. Die Pulsfrequenz nahm bei einigen Fällen (6) kurzzeitig um wenige Schläge zu.

DHT beeinflusste Blutmenge, Venendruck, Kreislaufzeit, Blutdruck und Pulsfrequenz nicht.

Ein ähnliches Bild boten die Untersuchungsergebnisse bei 25 Patienten mit Angina pectoris. Auch hier fanden sich nach Euphyllin (4 Fälle von 10) und Cordalin (2 Fälle von 10) vereinzelte Abnahmen der aktiven Blutmenge, die nach DHT fehlten.

23 der untersuchten Patienten litten an Asthma bronchiale. 13 dieser Patienten erhielten Euphyllin 0,24 i.v. und wurden zwischen 8 und 48 Minuten nach Injektion zum zweitenmal untersucht. Hierbei konnte bei einem Teil der Fälle (6) Zunahme der Blutmenge, bei den restlichen Fällen Gleichbleiben (6) oder geringe Abnahme (1) derselben beobachtet werden. Dies stand im Gegensatz zu den 5 Beobachtungen nach Cordalin, bei denen nur Abnahmen der Blutmenge verzeichnet werden konnten. (Mit Ausnahme eines Falles).

DHT zeigte auch beim Asthma bronchiale keinen Einfluß auf die aktive Blutmenge, den Venendruck, die Kreislaufzeit, den Blutdruck und die Pulsfrequenz.

Der Venendruck nahm nach Euphyllin und Cordalin bei 14 von 18 Fällen gering ab. Die Kreislaufzeit wurde nach Euphyllin bei 6 Beobachtungen gering kürzer, bei 4 Beobachtungen länger und blieb bei 3 Beobachtungen gleich.

Der Blutdruck änderte sich nach den untersuchten Substanzen nicht. Die Pulsfrequenz nahm nach Euphyllin einige Male kurzzeitig ab (5), einige Male (6) zu. Bei den restlichen Fällen (2) fehlte eine Änderung.

2 von 5 Fällen wiesen nach Cordalin eine Verkürzung der Kreislaufzeit auf.

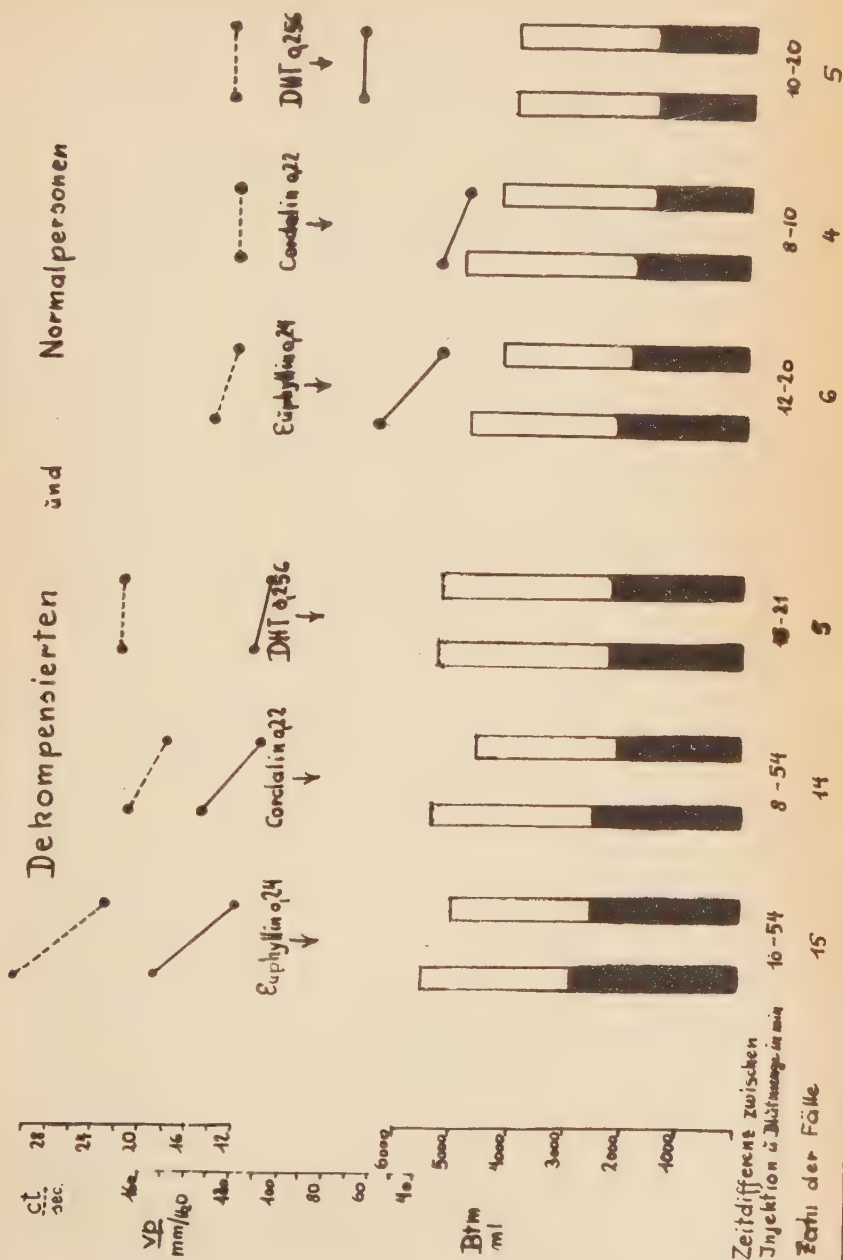
Der venöse Hämatokrit änderte sich bis auf wenige Ausnahmen (9 Fälle) bei keiner der 4 beschriebenen Patientengruppen.

Es wurde versucht, die experimentellen Ergebnisse und die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen zu deuten.

Herrn Privatdozenten Dr. med. K.W. Schneider bin ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Anleitung zu Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr. med. E. Wollheim möchte ich für die Übernahme des Korreferates meine Dankbarkeit ausdrücken.

Die Wirkung von Euphyllin, Cordalin und DHT bei



L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1 ADDARII F. u. J.FREUNDLICH: Arch.experiment.Pathol.u.
Pharm.: 185: 525 (1937)
- 2 AGRESS C.M., M.ROSENBERG, A.SCHNEIDER-MAN, E.J.BROTMAN:
J.Clin.Invest.: 29: 1261 (1952)
- 3 ANSCHÜTZ H.F., W.SCHROEDER: Z.experiment.Med.: 116: 291
(1950)
- 4 ASKANAZY S.: Deutsch.Arch.klin.Med.: 56: 209 (1895)
- 5 BAMMEL E., R.KAISER: Med.Klin.: 47: 1941 (1953)
- 6 BARBOUR H.G., A.M.HJORT: J.Lab.a.Clin.Med.: 5: 477 (1920)
- 7 BARCROFT J.: J.Physiol.: 60: 443 (1925)
- 8 BAYLEY R.H. u.Mitarb.: Am.Heart J.: 23: 637 (1942)
- 9 BECKER H.M., H.NASSR, M.SCHWAB: Kli.Wo.: 34: 891 (1956)
- 10 BERSEUS S.: Acta Med.Scand.Suppl.: 145 (1943)
- 11 BING R.J., HAMMOND, HANDELSMANN: Am.Heart J.: 7: 1 (1949)
- 12 BODECHTEL G.: M.M.W.: 1954: 507 und 552
- 13 BÜGER A., B.DEPPE, K.WEZLER: Arch.exper.Pathol.u.Pharm.:
189: 480 (1938)
- 14 BOYER N.H.: zit.nach Sollmann (163)
- 15 BRANDT F.: Z.Klin.Med.: 116: 398 (1931)
- 16 BREUER R.: M.M.W.: 49: 1604 (1902)
- 17 BROWN G.T.: J.Allergy: 10: 64 (1938)
- 18 CARR H.A.: J.Lab.a.Clin.Investig.: 25: 1295 (1940)
- 19 CHASIS H. H.A.RANGES, W.GOLDRING, H.W.SMITH: J.Clin.Invest.:
17: 683: (1938)
- 20 CUSHNY A.R., C.G.LAMBIE: J.Physiol.: 55: 276 (1921)
- 21 DAVIS J.D., N.W.SHOCK: J.Clin.Invest.: 28: 1459 (1949)
- 22 DECHERD JR. G.M., D.B.CALVIN, G.HERRMANN: J.Clin.Invest.:
19: 777 (1940)
- 23 DEGKWITZ R., J.u.R.ZISSLER: Z.Klin.Med.: 150: 398 (1951)

- 24 DEGKWITZ R., J.u.R.ZISSLER: Z.Klin.Med.: 148: 288 (1951)
- 25 DESSAUER P.: Therap.Monatshefte: 1908: No.8
- 26 DOCK G.: J.A.M.A.: 213: 563 (1939)
- 27 DÖLLE W.: Therapie d.Gegenwart: 93: H.8 (1954)
- 28 DÖRNER J.: Z.Kreisf.forsch.: 42: H.11/12 (1953)
- 29 DUESBERG R. u.W.SCHROEDER: Zur Pathologie der Kollapszustände, Leipzig 1946
- 30 EFRON B.G.: J.Allergy: 7: 238 (1936)
- 31 EIFERT M.: Z.klin.Med.: 147: 437 (1951)
- 32 ELLINGER A., P.HEYMANN, W.KLEIN: Arch.experim.Pathol.u. Pharm.: 91: 1 (1921)
- 33 ERLEY E.: Med.Klin.: 51: 301 (1956)
- 34 FISCHER J., H.GUGGENHEIMER, E.A.MÜLLER: D.M.W.: 54: 1584 (1928)
- 35 FISHBERG A.M., W.M.HITZIG, F.H.KING: Arch.Int.Med.: 54: 997 (1934)
- 36 FLAUM E., R.RÖSSLER: Kli-Wo.: 1933: 1489
- 37 FOWELL D.M., J.A.WINSLOW, V.P.SYDENSTRICKER, N.C.WHEELER: Arch.Int.Med.: 83: 150: (1949)
- 38 FOWLER W.M., H.M.HURVITZ, F.M.SMITH: Arch.Int.Med.: 56: 1242 (1935)
- 39 FREIS E.D., H.W.SCHNAPER, R.L.JOHNSON, G.E.SCHREINER: J.Clin.Invest.: 31: 131 (1952)
- 40 FREY J., H.W.HESS: Z.f.Ges.experiment.Med.: 101: 509 (1937)
- 41 FRÖHLICH A.: Arch.experiment.Pathol.u.Pharm.: 166: 85 (1932)
- 42 FRÖHLICH A., E.ZAK:Kli.Wo.: 1925: 2303
- 43 FRÖHLICH A., E.ZAK:Kli.Wo.: 1921: 2288
- 44 FRÖHLICH A., E.ZAK:Arch.experiment.Pathol.u.Pharm.: 121: 108 (1927)
- 45 FRÖHLICH A., E.ZAK:Arch.experiment.Pathol.u.Pharm.: 133: 310 (1929)
- 46 GIBSON J.G., W.A.EVANS JR.: J.Clin.Invest.: 16: 301 (1937)
- 47 GILBERT A.J., R.GOLDMAN: Proc.Soc.Exp.Biol.a.Med.: 44: 458 (1940)

- 48 GOLD H., J.TRAVELL, W.MODELL: Americ.Heart J.: 14: 284
(1937)
- 49 GOLLWITZER-MEYER K., CH.KROETZ: Kli.Wo.: 19: 616 (1940)
- 50 GOLLWITZER-MEYER K., CH.KROETZ: Kli.Wo.: 19: 580 (1940)
- 51 GOODMAN L., A.GILMAN: The pharmacological Basis of
Therapeutics. New York 1941
- 52 GREENE J.A., W.D.PAUL, A.E.FELLER: J.A.M.A.: 109: 1712
(1937)
- 53 GRILLMAIER H.: Mat.Med.Nordmark.: 11 (1955)
- 54 GRÜTER R.: M.M.W.: 1936: 1091
- 55 GRÜTER R.: Therapeutische Monatshefte: 24: 613
(1910)
- 56 GUGGENHEIMER H.: Z.f.Kreisl.forschg.: 25: 98 (1933)
- 57 GUGGENHEIMER H.: Therapeutische Monatshefte: 35: 566
(1921)
- 58 GUGGENHEIMER H.: Med.Klin.: 28: 2533: (1932)
- 59 GUGGENHEIMER H., K.SASSA: Kli.Wo.: 2: 1451 (1925)
- 60 HAJOS K.: Wiener Kli.Woschr.: 49: 737 (1936)
- 61 HAMBURGER J.: Ann.Med.: 49: 173 (1948)
- 62 Handb. der experiment.Pharmakologie II/1 S.508 ff. Berlin
1920
- 63 HARDMAN H.F., A.C.YARD, M.B.CHENOWETH: J.Pharm.a.Exper.
Therapy: 109: 461 (1953)
- 64 HARDMAN H.F., D.R.PALMER: Fed.Proc.: 11: 354 (1952)
- 65 HAUSS W.H., K.TIETZE, R.FALK: Z.f.Kreisl.forschg.: 1942:
335
- 66 VON HAYEK H.: Erg.Anatomie: 34: 144 (1944)
- 67 HAZARD R., JEQUIER: Arch.Int.pharmacodyn. et de ther.: 59:
295 (1938)
- 68 HEATHCOTE R.ST.A.: J.Pharm.a.Exper.Therapy: 16: 327 (1920)
- 69 HEDBOM C.: Scand.Arch.Physiol.: 9: 1 (1899)
- 70 HEINRICH K., L.WEISBECKER: M.M.W.: 97: 260 (1955)
- 71 HENSEL H.: M.M.W.: 96: 381 (1954)
- 72 HERSWYNGHELS J. VAN: Arch.Int.pharmacodyn. et de ther.:
56: 283 (1937)

- 73 HERRMANN G., M.B.AYNETHWORTH: J.Lab.a.Clin.Invest.: 23:
135 (1937)
- 74 HERRICK J.B.: J.A.M.A.: 72: 387 (1919)
- 75 HILDEBRANDT F.: D.M.W.: 77: 12: (1952)
- 76 HILLER E.: D.M.W.: 78: 17 (1953)
- 77 HILLER E.: Med.Klin.: 49: 1990 (1954)
- 78 HOCHREIN M.: Therapiewoche: 6: 344 (1950/51)
- 79 HOCHREIN M.: M.M.W.: 97: 1241 (1955)
- 80 HOEVELS FR.: Die Medizinische: 1954: 470
- 81 HOFMANN A.: Arch.exp.Pathol.u.Pharm.: 28 (1890)
- 82 HOLZMANN M.: Klinische Elektrokardiographie.
Stuttgart 1955
- 83 HOWARTH S., MC MICHAEL J., E.P.SHARPEY-SCHAFER: Clin.Sc.:
6: 125 (1947)
- 84 HUGGINS R.A., C.A.HANDLEY, M.LA FORGE, C.A.HANDLEY:
Am.J.Physiol.: 157: 352 (1949)
- 85 HYMANN C.: Med.Rec.: 150: 279 (1936)
- 86 IWAI M., K.SASSA: Arch.experiment.Pathol.u.Pharm.: 99: 215
(1923)
- 87 JACOBI H., K.PFLEGER: Die Medizinische: 1955: 321
- 88 JAMES D.F., H.TURNER, A.J.MERILL: Am.J.Med.: 5: 619 (1948)
- 89 JUNKMANN K., W.STROSS: Arch.experiment.Pathol.u.Pharm.:
114: 288 (1926)
- 90 KALTREIDER N.L., G.R.MENEELY: J.Clin.Invest.: 19: 627
(1940)
- 91 KATZ L.N., H.E.LINDNER: J.A.M.A.: 113: 2116 (1939)
- 92 KOCH D., F.SCHNELLBÄCHER: Kli.Wo.: 1955: 668
- 93 KOHLSTAEDT E.: Fortschritte der Therapie: 15: 599 (1939)
- 94 KOHLSTAEDT E., O.W.LÜRMANN: Pharmazie: 2: 303 (1947)
- 95 KRAMER H.: M.M.W.: 1903: 547
- 96 LAMSON R.W., J.N.BACON: J.A.M.A.: 116: 915 (1941)
- 97 LANG W., A.W.PABST, H.SCHWALB: M.M.W.: 96: 1331: (1954)
- 98 LING-CHEN A.: J.Pharm.a.Exper.Therapy: 45: 1 (1932)

- 99 LOEB O.: Arch.experiment.Pathol.u.Pharm.: 5: 64
(1904)
- 100 LOEWY O., W.M.FLETCHER, V.E.HENDERSON: Arch.experiment.
Pathol.u.Pharm.: 53: 15 (1905)
- 101 LÜHR K.: Arzneimittelforschung: 4: 622 (1954)
- 102 LÜRMANN O.W., W.BÖRES: D.M.W.: 77: 15 (1952)
- 103 LYONS R.H., N.L.AVERY, S.D.JACOBSON: Am.J.Med.Sc.: 211:
460 (1946)
- 104 LYONS R.H., N.L.AVERY, S.D.JACOBSON: Am.Heart J.: 28: 247
(1944)
- 105 MAINZER F.: Schweizer Med.Woschr.: 79: 108 (1949)
- 106 MARAIS O.A.S., J.MC MICHAEL: Lancet: 437-440/5974 (1937)
- 107 MARQUARDT P., R.KOCH: Pharmazie: 1: 59 (1946)
- 108 MARTINI H.: D.M.W.: 78: 373
- 109 MAYER H.H., R.GOTTLIEB: Experimentelle Pharmakologie,
Berlin 1933
- 110 MERKEL H.: Z.Kreislaufforschg.: 38: 705: (1949)
- 111 MINKOWSKI W.L.: Therapie der Gegenwart: 1902: No.11
S.490
- 112 MOELLER J., K.GÜLKE: Z.klin.Med.: 151: 301 (1954)
- 113 MOKOTOFF R., L.N.KATZ, G.MOKOTOFF, H.L.BAKER: Am.Heart J.:
30: 215 (1945)
- 114 MORITZ F., D.VON TABORA: Arch.klin.Med.: 98: 475 (1910)
- 115 MUCK G.R.: Die Medizinische: 1953: 418
- 116 MÜLLER R., W.SCHILD: Wiener Z.f.Inn.Med.: 35: H.7/8 (1954)
- 117 NATHANSON M.H., P.T.FITZGIBBON: Am.Heart J.: 17: 691
(1939)
- 118 NEUROTH G., K.WEZLER, G.SIEGLITZ: Arch.experiment.Pathol.
u.Pharm.: 220: 378 (1953)
- 119 NEUROTH G., K.WEZLER: Pflügers Archiv: 255: 93 (1952)
- 120 NOELL W.: Z.experiment.Med.: 110: 589: (1942)
- 121 OELKERS H.A.: Arch.experiment.Pathol.u.Pharm.: 197:
193 (1941)
- 122 OSTERWALD K.H., H.MEURER: Z.Kreislaufforschg.: 31: H.16
(1939)

- 123 PARR F., K.W.SCHNEIDER: Z.klin.Med.: 150: 398 (1953)
- 124 PAWINSKY J.: Z.klin.Med.: 24 (1894)
- 125 PREOBRASCHENSKY A.M.: Arch.experiment.Pathol.u.Pharm.: 132: 33 (1928)
- 126 PFEIFER R.A.: Z.Kreisf.forsch.: 26: 906 (1934)
- 127 RAAB W.: M.M.W.: 95: 813 (1953)
- 128 RAESTRUP O., M.SCHWAB, P.H.WAGNER: Kli.Wo.: 33: 174 (1955)
- 129 RATSCHOW M.: Therapiewoche: 4.Folge: 206 (1950/51)
- 130 VON SCHROEDER W.: Arch.experiment.Pathol.u.Pharm.: 22: 39 (1886)
- 131 RISCHAWY E.: Med.Klin.: 1927: 8
- 132 RISEMAN J.E.F.: Arch.Int.Med.: 60: 100 (1937)
- 133 ROLLER D., G.WIEDEMANN: Z.klin.Med.: 140: 566 (1942)
- 134 ROMBERG E.VON: D.M.W.: 1931: 611, 667, 708
- 135 LE ROY G.V.: J.A.M.A.: 116: 921 (1941)
- 136 SCHIMERT G.: D.M.W.: 76: 1177 (1951)
- 137 SCHIMERT G.: Schweizer Med.Woschr.: 81: 598 (1951)
- 138 SCHIMERT G.: Schweizer Med.Woschr.: 81: 643 (1951)
- 139 SCHIMERT G.: Med.Klin.: 45: 1038 (1950)
- 140 SCHIMERT G.: Z.klin.Med.: 145: 1 (1949)
- 141 SCHIMERT G., H.BLÖMER, W.SCHIMMLER: Z.Kreisf.forsch.: 41: 337 (1952)
- 142 SCHIMERT JR. G.: Arch.experiment.Pathol.u.Pharm.: 204: 473 (1947)
- 143 SCHIMMLER W.: M.M.W.: 93: No.4 (1951)
- 144 SCHLEGEL H.: Berliner Ärztebl.: 64: 17 (1951)
- 145 SCHMIEDEBERG O.: Arch.klin.Med.: 82: 395 (1905)
- 146 SCHMID E., VON BUBNOFF M., R.TAUGNER: Arzneimittelforsch.: 5: 194 (1955)
- 147 SCHMIDT L.: Arzneimittelforsch.: 3: 27 (1953)
- 148 SCHMIDT-VOIGT J.: Der Landarzt: 29: 334 (1953)
- 149 SCHNEIDER K.W.: Z.klin.Med.: Haemodynamik b.apoplekt. Insult. im Druck

- 150 VON SCHROEDER W.: Arch.experiment.Pathol.u.Pharm.: 22: 39
(1886)
- 151 VON SCHROEDER W.: zit.nach Sollmann (162)
- 152 SCHWAB M., D.CHACHUTOW: Kli.Wo.: 1953: 501
- 153 SCHWAB M.: Arch.experiment.Pathol.u.Pharm.: 218:
251 (1953)
- 154 SCHWALB H.: Arch.experiment.Pathol.u.Pharm.: 221:
373 (1954)
- 155 SCHWALB H., H.HENSEL: Arch.experiment.Pathol.u.Pharm.:
221: 198 (1954)
- 156 SIGEL O.: Berliner Kli.Wo.: 1904: 16
- 157 SJÖSTRAND T.: Kli.Wo.: 1934: 169
- 158 SMITH F.M., G.H.MILLER, V.C.GRABER: J.Clin.Invest.: 2: 157
(1925)
- 159 SMITH F.M., G.H.MILLER: Am.J.Physiol.: 85: 407 (1928)
- 160 SMITH H.P., H.R.ARNOLD, G.H.WHIPPLE: Am.J.Physiol.: 56:
336 (1921)
- 161 SOBIERANSKI W.: Pflügers Arch.: 98: 135 (1903)
- 162 SOLLMANN T.: A Manual of Pharmacology. Philadelphia
1949
- 163 SOLLMANN T., A.J.GILBERT: J.Pharmacol.a.Experiment.Ther.:
61: 272 (1937)
- 164 SOMMER W.: D.M.W.: 61: 633 (1935)
- 165 STARR J., C.G.GAMBLE, A.MARGOLIES, J.S.DUVAL, J.E.EAGLE:
J.Clin.Invest.: 16: 779 (1937)
- 166 STEWART H.J.: Ann.Int.Med.: 24: 80 (1946)
- 167 STICKLER G.: Med.Klin.: 48: 709 (1953)
- 168 VEIL W.H., P.SPIRA: M.M.W.: 1918: 1119
- 169 VERNEY E.B., F.R.WINTON: J.Physiol.: 69: 153 (1930)
- 170 VOGL A.: Kli.Wo.: 1930: 783
- 171 WECHSLER R.L., L.M.KLEISS, S.S.KETY: J.Clin.Invest.: 29:
28 (1950)
- 172 WERKÖ L., H.LAGERLÖF: Scand.J.Clin.a.Labor.Invest.: 2:
181 (1950)
- 173 WEZLER K.: Pharmazie: 2: 300 (1947)

- 174 WEZLER K., R.THAUER: Arch.experiment.Pathol.u.Pharm.: 201:
105 (1943)
- 175 WIGGERS C.J., H.D.GREEN: Am.Heart J.: 11: 527 (1936)
- 176 WINDER C.V., M.E.KAISER: J.Pharmacol.a.Experiment.Ther.:
93: 86 (1948)
- 177 WINTERNITZ M., J.DEUTSCH, Z.BRÜLL: Med.Klin.: 1931: 986;
1932: 831
- 178 WOLLHEIM E.: Kli.Wo.: 1927: 2134
- 179 WOLLHEIM E.: Kli.Wo.: 1928: 1261
- 180 WOLLHEIM E.: Z.klin.Med.: 108: 463 (1928)
- 181 WOLLHEIM E.: Z.klin.Med.: 108: 248 (1928)
- 182 WOLLHEIM E.: Verh.d.Deutsch.Ges.Inn.Med.: 1928: 389
- 183 WOLLHEIM E.: Verh.d.Deutsch.Ges.Inn.Med.: 1928: 437
- 184 WOLLHEIM E.: Verh.d.Deutsch.Ges.Inn.Med.: 1929: 352
- 185 WOLLHEIM E.: D.M.W.: 56: 556 (1930)
- 186 WOLLHEIM E.: D.M.W.: 57: 617 (1931)
- 187 WOLLHEIM E.: Z.klin.Med.: 116: 269 (1931)
- 188 WOLLHEIM E.: Kli.Wo.: 1933: 12
- 189 WOLLHEIM E.: D.M.W.: 75: 482 (1950)
- 190 WOLLHEIM E.: Kreislaufkongreß 1950 Bad Nauheim
- 191 WOLLHEIM E.: Cardiologia: 20: 327 (1952)
- 192 WOLLHEIM E.: Therapiewoche: III: H.13/14: 301
(1952/53)
- 193 WOLLHEIM E.: Verh.d.Deutsch.Ges.f.Kreisl.forsch.:
16: 75 (1950)
- 194 WOLLHEIM E.: 9.Int.Kongr.d.American College of Chest
Physicians, Köln 1956
- 195 WOLLHEIM E.: zit.nach Zissler (207)
- 196 WOLLHEIM E., F.BRANDT: Z.klin.Med.: 106: 257 (1927)
- 197 WOLLHEIM E., F.BRANDT: Z.klin.Med.: 106: 275 (1927)
- 198 WOLLHEIM E., K.LANGE: Verh.d.Deutsch.Ges.Inn.Med.: 1931:
134
- 199 WOLLHEIM E., K.LANGE: D.M.W.: 58: 1152 (1932)

- 200 WOLLHEIM E., K.W.SCHNEIDER: Presse medicale 1956
- 201 WOLLHEIM E., K.W.SCHNEIDER, J.ZISSLER: Int.Cariologenkongr.
1956 Stockholm
- 202 WRIGHT I.S.: Circulation: 2: 929 (1950)
- 203 YOUNG R.H., R.P.GILBERT: J.Allergy: 12: 253 (1941)
- 204 YOUNG R.H., R.P.GILBERT: J.A.M.A.: 114: 522 (1940)
- 205 ZISSLER J.: Arch.Kreisl.forsch.: 22: 97 (1955)
- 206 ZISSLER J., R.ZISSLER: Z.klin.Med.: 149: 448 (1952)
- 207 ZISSLER J., R.ZISSLER: Z.klin.Med.: 149: 345 (1952)

LEBENS LAUF

Am 25.9.1927 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Ferdinand Müller und seiner Ehefrau Regina geb. Popp in Essen geboren. Dort absolvierte ich 5 Klassen Volksschule und trat dann in die Helmholtz-Oberschule für Jungen ein. Im Sommer 1944 wurde ich zur Wehrmacht eingezogen. Im Dezember 1945 wurde ich aus englischer Kriegsgefangenschaft entlassen. Im Jahre 1948 legte ich an der Helmholtz-Oberschule für Jungen in Essen die Reifeprüfung ab. Anschließend leistete ich den vierteljährigen Krankenpflege-dienst am Elisabeth-Krankenhaus in Essen ab. 1949 begann ich mit dem medizinischen Studium in Würzburg. Nach Ablegen des Physi-kums 1951 bestand ich im Frühjahr 1955 die ärztliche Prüfung. An der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg leistete ich meine Pflichtassistentenzeit ab. Seit meiner Vollbestellung am 15.5.1956 arbeite ich dort als Volontär-Assistent.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Wolfgang Müller

